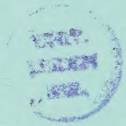
REPRÄSENTATIVE UNTERSUCHUNG ZUR VITAMIN–D–VERSORGUNG ZWEIJÄHRIGER KLEINKINDER IN FRANKFURT/M.

Sabine Palitzsch

Diss. Frankfurt a/M.
1984



Aus dem Zentrum der Kinderheilkunde
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt a.M.
Abteilung für Allgemeine Pädiatrie I
(Leiter : Prof.Dr.med.Otto Hövels)

REPRÄSENTATIVE UNTERSUCHUNG ZUR VITAMIN-D-VERSORGUNG ZWEIJÄHRIGER KLEINKINDER IN FRANKFURT/M

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Sabine Palitzsch geb.Sies
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main
1983

Dekan: Prof.Dr.med.H.J.Müller
Referent: Prof.Dr.med.O.Hövels
Korreferent: Prof.Dr.math.stat.K.Abt

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juni 1984

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0032

Inhaltsübersicht

		Seite
1	Einleitung	1
2	Methode	3
2.1	Pilotstudie	3
2.1.1	Probandenauswahl	3
2.1.2	Personaldaten	3
2.1.3	Brief an die Eltern	3
2.1.4	Ziele der Pilotstudie	4
2.1.5	Ergebnisse der Pilotstudie - Konsequenzen für die Hauptstudie	4
2.2	Hauptstudie	5
2.2.1	Probandenauswahl	5
2.2.2	Datenerfassung 1	6
2.2.3	Brief an die Eltern in neuer Version	6
2.2.4	Bestellkalender	6
2.2.5	Untersuchungs- und Blutentnahmetermin ...	7
2.2.6	Datenerfassung 2 (Rücklauf)	8
2.2.7	Blutuntersuchungen	9
2.2.8	Datenerfassung 3 (Labordaten)	10
2.2.9	Ablochen der Daten	10
2.2.10	Methode der nicht-orthogonalen Varianzanalyse	11
3	Ergebnisse	13
3.1	Homogenitätsprüfung	13
3.1.1	Geschlechterverteilung	14
3.1.2	Rücklauf der Nationalitäten	14
3.1.3	Anteil der "Frühgeborenen"	15
3.1.4	"Soziometrie"	16

Seite

3.1.5 Regionale Verteilung 17
3.2 Häufigkeit der Vitamin-D-Supplementierung.. 19
3.3 25-Hydroxycholecalciferol-Serumkonzentrationen 21
3.4 Vitamin-D-Supplementierung und 25-Hydroxycholecalciferolserumspiegel bei Kindern unterschiedlicher Nationalität 23
3.5 25-HCC-Serumspiegel bei ehemaligen "Frühgeborenen" 26
3.6 25-HCC-Serumspiegel im Jahresverlauf 28
3.7 Vergleich der 25-HCC-Serumspiegel zweieiiger Zwillinge mit denen nicht verwandter Kinder 31
3.8 Einzelfallbetrachtung 32
3.9 Ergebnisse der nicht-orthogonalen Varianzanalyse 33
3.10 Konstruktion eines nicht-parametrischen Normbereichs der 25-HCC-Serumkonzentration. 35

4 Diskussion 37

4.1 Repräsentativitätsprüfung 37
4.2 Häufigkeit von Vitamin-D-Mangel bei zweijährigen Frankfurter Kleinkindern 38
4.3 Risikogruppen 39
4.4 Einfluß des UV-Lichtes und der Jahreszeiten auf die 25-HCC-Serumkonzentration 40
4.5 Ergebnisse der Varianzanalyse 41
4.6 Diagnostischer Aussagewert der 25-HCC-Serumkonzentration 43
4.7 Mögliche Auswirkungen der Studie auf die zur Zeit in der Bundesrepublik Deutschland praktizierte kontinuierliche Rachitisprophylaxe 44

Seite

4.7.1 Rachitisprophylaxe in Hessen 44

4.7.2 Vergleich der üblichen Dosierungsempfehlungen für eine allgemeine medikamentöse Rachitisprophylaxe 46

4.7.3 Dosierungsempfehlungen,die sich aus den Ergebnissen der Studie ableiten lassen 47

5 Zusammenfassung 50

6 Literaturverzeichnis 52

7 Anlagen 61

Abkürzungen

25-HCC = 25-Hydroxycholecalciferol

1. Einleitung

Oppolzer und Swoboda (55) berichteten 1980 aus Wien über 31 Kinder mit florider Vitamin-D-Mangelrachitis,die innerhalb eines Zeitraumes von 18 Monaten (Januar 1978 - Juni 1979) in ambulante oder stationäre Behandlung kamen.
24 der Kinder waren jünger als 2 Jahre,17 Kinder waren Österreicher,die übrigen 14 zu gleichen Teilen Türken bzw.Jugoslawen.In der Mehrzahl der Fälle wuchsen diese Kinder unter schlechten sozioökonomischen und/oder psychosozialen Lebensbedingungen,unbefriedigender gesundheitlicher Betreuung und insuffizienter bzw. vollkommen fehlender Durchführung der Rachitisprophylaxe auf.
Aus England wurden zahlreiche Berichte über die Asiaten- oder Immigrantenrachitis bekannt (20,21,22,27).
Die vornehmlich,aber nicht ausschließlich bei asiatischen Einwanderern und ihren Kindern auftretenden rachitischen und osteomalazischen Verkalkungsstörungen kommen in jeder Altersgruppe vor,weisen jedoch einen Manifestationsgipfel im späten Kindes-und Adoleszentenalter auf.
Diese Mitteilungen waren der Anlaß zu einer Studie über die Häufigkeit von Vitamin-D-Mangel bei zweijährigen Kindern in Frankfurt/Main.Dabei waren folgende Fragestellungen von Interesse : 1.Existieren in der Bundesrepublik Deutschland bezüglich der Rachitisprophylaxe Risikogruppen wie in Österreich und Großbritannien ? Zur Beantwortung dieser Frage ist die von uns erfasste Stichprobe mit einem Anteil von 47.6% Ausländerfamilien geeignet,denn der Anteil,der in den Untersuchungen aus Österreich als besonders gefährdet erscheinenden türkischen und jugoslawischen Kinder ist mit 19.2% an der Population aller Frankfurter Kleinkinder in dieser Stichprobe besonders groß (Tabelle 3 ,Anlage 4).
2.Gibt es Fälle von Vitamin-D-Mangel und subklinischer Rachitis ? Einerseits scheinen die Beobachtungen von Stamp (74) 1980

dies zu belegen,andererseits ist aus der täglichen Praxis aber hinreichend bekannt,daß klinische Manifestationen einer Rachitis bei Zweijährigen in Frankfurt/Main sehr selten sind.
3.Haben Dauer und Dosis des prophylaktisch verabfolgten Vitamin D einen Einfluß auf die Höhe des 25-HCC-Serumspiegels ? Die praktische Bedeutung dieser in der Bundesrepublik Deutschland nicht einheitlich beantworteten Frage ist offenbar.
4.Häuft sich die subklinische Rachitis in bestimmten Monaten des Jahres wie Stamp es 1975 (73) für die Monate Januar bis April beschrieb ?

2 Methode

2.1 Pilotstudie

2.1.1 Probandenauswahl

Aus der Gesamtzahl der Frankfurter Kinder des Jahrgangs 1978 sollte eine Stichprobe von 50 Kindern für die Pilotstudie ermittelt werden.Anhand der Geburtsscheinnummern war eine eindeutige Identifikation der Kinder möglich. Mit einem Taschenrechner (HP 33 E) wurden Randomzahlen (Zufallszahlen) bestimmt,mit deren Hilfe die 50 Kinder ausgewählt wurden.

2.1.2 Personaldaten

Auf dem Gesundheitsamt wurden folgende Informationen,die aus den Geburtsscheinen ersichtlich sind,über jedes der ermittelten Kinder notiert : Geburtsscheinnummer,Geburtsdatum,Geburtsgewicht,Geburtslänge,Familienname,Vorname, Adresse,Beruf des Vaters und der Mutter,Nationalität von Vater und Mutter.

2.1.3 Brief an die Eltern (Anlage 1)

In einem Brief an die Eltern wurde : 1.die Notwendigkeit der vorgeschlagenen Blut- und Röntgenuntersuchung begründet, 2.wahlweise ein Vormittags- oder Nachmittagstermin für die Untersuchung angeboten und 3.eine pauschale Fahrtkostenrückerstattung von 20.-DM offeriert,um ein Fernbleiben aus rein finanziellen Gründen zu vermeiden.Letztlich wurden die Eltern gebeten im Falle ihres Einverständnisses mit den geplanten Untersuchungen,den zugesandten Brief zu unterschreiben und diesen,sowie das beigelegte Laborblatt,zum vorgesehenen

Termin mitzubringen.

2.1.4 Ziele der Pilotstudie

Die der Hauptstudie vorangegangene Pilotstudie wurde vom 25.02.1980 bis zum 03.04.1980 durchgeführt und hatte folgende Ziele :

1.sollte sie zeigen,mit welchem zeitlichen Aufwand wir für das Gespräch mit den Eltern,die körperliche Untersuchung des Kindes,die Röntgenaufnahme,die Blutentnahme und die Blutuntersuchung zu rechnen hätten.Bei der Erhebung des Zeitplans für die Gesamtstichprobe sollte diese Zeitangabe als Basiswert dienen.

2.galt es herauszufinden,ob an einem bestimmten Wochentag ein besonders starker Rücklauf zu erwarten ist und ob, von den Eltern der Vormittag oder der Nachmittag zum Kommen bevorzugt wird.Deshalb wurden während der Pilotstudie an jedem Wochentag vormittags und nachmittags Kinder bestellt.

3.sollte mit Hilfe der Pilotstudie der Rücklauf geprüft werden,d.h. wir wollten erfahren,wieviele der angeschriebenen 50 Probanden tatsächlich zu den Laboruntersuchungen erscheinen würden.

2.1.5 Ergebnisse der Pilotstudie - Konsequenzen für die Hauptstudie

1.Das Gespräch mit den Eltern,die kurze körperliche Untersuchung des Kindes,die Blutentnahme und der Hinweis auf den Ort der Röntgenuntersuchung dauerten circa 30 Minuten. Die Laborparameter konnten bei maximal 20 Kindern pro Woche bestimmt werden.

2.In der Pilotstudie ergab sich kein Unterschied im Rücklauf bezüglich der Tageszeiten,jedoch wurden Dienstage und Donnerstage bevorzugt.

3.Von den angeschriebenen 50 Probanden wurden 18 untersucht, dies entspricht einem Rücklauf von 36%.Circa 12 Familien (24%) konnten postalisch nicht erreicht werden.Die Zahl der Zwillingspaare war mit 2 in der Pilotstudie überrepräsentiert.
Aufgrund dieser Ergebnisse konnte der,für die gewünschte Zahl von n = 400 zu untersuchenden Kindern,notwendige Stichprobenumfang geschätzt werden.Die Pilotstudie verdeutlichte,daß man in der Hauptstudie auf die Röntgenuntersuchung und die Lipidbestimmung verzichten könne.
Da einerseits bei keinem der 18 Kinder die in der Pilotstudie ermittelten Laborwerte einen Hinweis auf eine subklinische Rachitis gaben,andererseits aber bekannt ist, daß die röntgenologische Darstellung des Handgelenks nur bei einer Rachitis mit pathologischen Laborwerten eine diagnostische Bedeutung hat,konnte man auf diesen Parameter, der die Kinder unnötig mit Röntgenstrahlen belastet hätte, verzichten.Um eine Lipidanalyse sinnvoll durchzuführen, benötigt man Nüchternserum (nach 12-stündiger Nahrungskarenz).Da die Kinder aus organisatorischen Gründen bis 14.00 zur Blutentnahme erschienen,war es ihnen nicht zuzumuten,nüchtern zu bleiben.Deshalb wurde auf die Bearbeitung einer ursprünglich geplanten wissenschaftlichen Fragestellung bezüglich der Lipide verzichtet.

2.2 Hauptstudie

2.2.1 Probandenauswahl

Aus der Gesamtzahl der Frankfurter Kinder des Jahrgangs 1978 und 1979 (Januar 1978 bis März 1979) wurde mittels Randomzahlen eine Stichprobe von n = 1955 Kindern ermittelt. (siehe 2.1.1)

2.2.2 Datenerfassung 1 siehe 2.1.2 (Personaldaten)
Für die Hauptstudie wurden im Gesundheitsamt der Stadt Frankfurt für jedes Kind die gleichen Daten wie für die Kinder der Pilotstudie erhoben.

2.2.3 Brief an die Eltern in neuer Version (Anlage 2)
Gemäß den unter 2.1.5 beschriebenen Ergebnissen wurden 1951 Familien angeschrieben.Auf den Listen waren n = 1955 Kinder registriert.Nicht angeschrieben wurde : 1 Kind wegen Adoption,2 Kinder wegen unbekanntem Wohnsitz der Mutter, 1 Kind wegen extrem niedrigem Gewicht (ca 500 g).

2.2.4 Bestellkalender
Anhand eines Bestellkalenders,der mit Hilfe der Ergebnisse der Pilotstudie konzipiert wurde,schlug man den Eltern Termine zwischen 9.00 und 12.00 Uhr vormittags vor.Jedes Kind sollte möglichst 24 Monate nach seiner Geburt der Blutuntersuchung unterzogen werden,d.h. ein Kind,das im Januar 1978 zur Welt kam,hätte im Januar 1980 zur Blutentnahme erscheinen sollen.Da die Hauptstudie im April 1980 begann,war das älteste Kind unserer Studie 2 4/12 Jahre alt.Diese Differenz von 4 Monaten konnte im Verlauf der Studie aufgeholt werden,so daß die angestrebte Übereinstimmung des Geburtsmonats mit dem Meßmonat erreicht wurde. Das jüngste Kind der Studie war 1 11/12 Jahre alt.Die anfänglich 5 Blutentnahmetermine pro Woche konnten im Laufe des Jahres durch Verbesserung der Routine auf 3,dann auf 2 und zuletzt auf 1 Termin (Vormittag) eingeschränkt werden. Diese Reduktion wurde immer unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Ergebnisse und neuer Erkenntnisse durchgeführt.

2.2.5 Untersuchungs- und Blutentnahmetermin

Die Kinder erschienen mit Mutter,Vater oder beiden Elternteilen zum verabredeten Termin.Die ersten 50 Kinder der Hauptstudie wurden körperlich untersucht.Es wurde nach einem Craniotabes,nach einem rachitischen Rosenkranz und nach dem Marfanschen Zeichen - Epiphysenauftreibungen an den Malleoli und an den Handgelenken - gesucht.
Auf die klinische Untersuchung wurde später verzichtet,da die bis dahin bekannten Laborwerte in keinem Fall auf eine klinische Rachitis hinwiesen.
Der Arzt stellte den Eltern folgende Fragen :
1.Hat das Kind D-Fluoretten erhalten ?
2.Werden zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch D-Fluoretten verabreicht
3.Bis zu welchem Zeitpunkt erhielt das Kind 500- und/oder 1000-D-Fluoretten ?
Zur besseren Erinnerung wurden den Eltern 2 Päckchen D-Fluoretten (500 und 1000) vorgelegt.Außerdem wurden die Eltern gefragt,ob ihr Kind schon im Krankenhaus gelegen habe und wenn ja,warum ? Die Antworten wurden notiert.
Während der Blutentnahme blieben die Kinder auf dem Schoß eines Elternteils sitzen.Jedem Kind wurden circa 10 ml Blut aus einer Kubital- oder Handrückenvene entnommen.
In 90% der Fälle gelang es,durch einmaliges Stechen ,eine ausreichende Menge zu erhalten,in etwa 10% der Fälle genügte die Blutmenge für die Laboruntersuchung nicht,da entweder die "Quelle" versiegte,das Kind sich zu heftig wehrte,die Nadel verrutschte oder Blut anderweitig verloren ging.
Die Untersuchungsergebnisse wurden den Eltern nach circa 14 Tagen schriftlich mitgeteilt mit der Bitte,diese an ihren Kinder- oder Hausarzt weiterzuleiten.Falls um Fahrtkostenrückerstattung gebeten wurde,überwies man einen Pauschalbetrag von 20.-DM auf das Konto der Eltern.Außerdem erhielten sie bei Bedarf eine Versäumnisbescheinigung.

2.2.6 Datenerfassung 2 (Rücklauf)

Der Rücklauf wurde am Ende jedes Untersuchungstermins registriert.Die Namen der Kinder,die erschienen waren, wurden in vorbereiteten Listen,in die später die Labordaten eingetragen wurden,aufgenommen.Pro Woche wurden durchschnittlich n = 55 Kinder angeschrieben.Für jede Woche wurde vermerkt,wieviele der angeschriebenen Kinder gekommen,wieviele verzogen und wieviele der erreichten Kinder erschienen waren.Außerdem wurde die Anzahl der Termine pro Woche,der Monat und das Jahr notiert.Der Rücklauf betrug in der Hauptstudie circa 30% (Anlage 3).
Die Angaben der Eltern bezüglich ihrer Vitamin-D-Gaben wurden nach folgendem Schlüssel für jedes Kind vermerkt :

Tabelle 1

		500 I.E. (1)	1000 I.E. (2)	(1)/(2) I.E. (3)
I ein Jahr	(1)	(11)	(12)	(13)
II zwei Jahre	(2)	(21)	(22)	(23)
III $1^1/2$ Jahre	(3)	(31)	(32)	(33)
nicht gegeben,nicht bekannt	(0)	(0)	(0)	(0)

Erhielt ein Kind zum Beispiel im ersten Lebensjahr 1000 I.E. Vitamin D/d und im zweiten Lebensjahr 500 I.E. Vitamin D/d, so bekam es folgende Zahlenkombination : 12/21. —
Die erste Doppelzahl bezieht sich auf das 1.Lebensjahr, z.B. (11) :- Es wurden im 1.Lebensjahr 500 I.E. verabreicht. "(12)/(31) bedeutet : Im 1.Lebensjahr wurden 1000 I.E. und in den Monaten 13-18,500 I.E. gegeben.

2.2.7 Blutuntersuchungen

In der Universitätskinderklinik Frankfurt/Main wurden folgende Parameter bestimmt : Hämoglobinkonzentration, Erythrozyten-,Leukozytenzahl,Kalziumkonzentration,anorganischer Phosphatwert,Kreatinin-,Harnstoff-,Harnsäurekonzentration,Aktivität der SGOT und SGPT und die Bilirubinkonzentration.Diese Laborwerte bestimmte immer die gleiche Assistentin.Die Konzentration des Parathormons wurde im Hormonlabor der Universitätsklinik/Zentrum der Inneren Medizin Frankfurt/Main und die 25-HCC-Serumkonzentration im RIA-Labor Heidelberg bestimmt.Da Vitamin D_3 in der Leber zu 25-HCC und dieses wiederum in den Nieren zu 1.25-HCC hydroxyliert wird,überprüften wir bei allen Kindern die nachfolgenden Laborparameter,um eventuelle pathologische Einflüsse auf den 25-HCC-Serumspiegel nicht zu übersehen.

Nierenparameter
Kreatinin : Jaffé-Methode mit Enteiweißung
Harnstoff : Urease/Berthelot-Reaktion
Harnsäure : Uricase/Katalase-Reaktion

Leberparameter
SGOT und SGPT : "Optimierte Standardmethode" der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (optischer Test)
Bilirubin : Extinktionsmessung im Eppendorfphotometer

Blutbild
Hämoglobin : Extinktionsmessung im Eppendorfphotometer
Erythrozyten und Leukozyten : Auszählung im Coulter Counter (Coulter Counter-Electronics LTD Harpenden Herts,England).

Vitamin-D-relevante Parameter
Phosphor : Molybdat/Vanadat-Reaktion

Kalzium : Bestimmung mit dem Flammenphotometer
Alkalische Phosphatase : Bestimmung nach der "Optimierten Standard-Methode" der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie.
25-HCC : 25-HCC ist mäßig wasserlöslich,es kann mit der kompetitiven Proteinbindungsanalyse bestimmt werden.Für den Nachweis des 25-HCC wird ein 25-HCC-Bindungsprotein aus Vitamin-D-Mangelserum des Menschen verwendet.Mit dem Radioimmunoassay werden 90% des im Serum vorhandenen 25-HCC und 10% Vitamin-D-Metaboliten gemessen.
Parathormon : Die Bestimmung erfolgte ebenfalls mittels Radioimmunoassay.

Die Bestimmung folgender Laborparameter wurde mit Versuchsansätzen von Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica durchgeführt : Phosphor,Alkalische Phosphatase,Kreatinin,Harnstoff,Harnsäure,SGOT,SGPT und Bilirubin.

2.2.8 Datenerfassung 3 (Labordaten)
In vorbereiteten Listen wurde der Name,der Vorname,die Geburtsscheinnummer,der Geburtsmonat,die Nationalität, das Geschlecht,das Geburtsgewicht,die Geburtslänge und die Laborwerte : Hämoglobin,Erythrozyten,Leukozyten,Kalzium, Phosphor,Alkalische Phosphatase,Parathormon,25-HCC,Kreatinin, Harnsäure,Harnstoff,SGOT,SGPT,Bilirubin eingetragen.
Die Kinder wurden nach der Reihenfolge ihres Kommens geordnet und mit einer laufenden Nummer versehen.
Nach circa 14 Tagen wurden den Eltern die ausgewerteten Labordaten zurückgeschickt.Die Zeitverzögerung kam durch die Bestimmung der 25-HCC-Serumkonzentration zustande.

2.2.9 Ablochen der Daten
Es wurden 1947 Lochkarten mit den Daten der Stichprobe und 418 Lochkarten mit den Daten der Kinder des Rücklaufs beschrieben.Auf die Lochkarten der Stichprobe wurden

folgende Informationen eingetragen : Fortlaufende Nummer der Liste,Kennzeichen für Gesamtstichprobe = 1,Geschlecht (Junge = 1,Mädchen = 2),Regionen (Nord-Frankfurt = 1, Süd-Frankfurt = 2),Nationalität (deutsch = 1,türkisch, marrokanisch = 2,jugoslawisch,italienisch,griechisch, spanisch = 3,sonstige = 4),soziale Klassen ("obere" = 1, "untere" = 2),"Frühgeborene" (nein = 1,ja = 2),keine Angaben = 0.
Auf die Lochkarten des Rücklaufs wurden die gleichen Daten geschrieben mit folgender Ausnahme : Kennzeichen für Rücklauf = 2,außerdem wurden die Werte der Alkalischen Phosphatase,die Parathormonkonzentration und die Konzentration des 25-HCC eingetragen.

2.2.10 Methode der nicht-orthogonalen Varianzanalyse

Folgende Zielvariablen wurden bei den n = 418 Kleinkindern gemessen : y_1 = Alkalische Phosphatase (AP)
y_2 = Parathormon (Pa)
y_3 = 25-Hydroxycholecalciferol (25-HCC)

Der Einfluß der folgenden Faktoren auf die Zielvariablen wurde untersucht :

Nr.	Faktoren	Faktorenstufen (p_i)
(1)	Geschlecht	männlich,weiblich;p_i = 2
(2)	Regionen	nördl.d.Main,südl.d.Main;p_2=2
(3)	ethnische Gruppen	deutsch,islam.,roman., sonstige;p_3 = 4
(4)	soziale Klassen	"obere","untere"; p_4 = 2
(5)	Frühgeborene	nein,ja;p_5 = 2

Die Unterscheidung,z.b. in mehrere ethnische Gruppen,wird hier die Differenzierung eines Faktors in Stufen genannt, die im Folgenden berücksichtigt werden sollen.
Wir erhalten somit die aufgeführte Anzahl von Faktorenstufenkombinationen oder Zellen : $p_1 \times p_2 \times p_3 \times p_4 \times p_5$ = 2 x 2 x 4 x 2 x 2 = 64 Zellen.
Die Anzahl der Zellen wird durch den Stichprobenumfang

begrenzt,deshalb war ein differenzierteres Vorgehen nicht möglich.
Die interessierenden Zielvariablen wurden mit dem Programm NOVACOM von Abt (1) nach einer Problemanpassung durch K.-H.Tews* analysiert.Dieses statistische Verfahren führt eine sogenannte nicht-orthogonale Varianzanalyse durch,d.h. eine Varianzanalyse für unbalanzierte Datenstrukturen,wobei die Haupteffekte und deren Wechselwirkungen im explorativ-statistischen Sinne nominalen Signifikanzprüfungen unterworfen werden.Die errechneten Überschreitungswahrscheinlichkeiten I(x),falls sie ≤ 0.05 ausfielen, dürfen daher nicht im üblichen Sinne als"signifikant"an der Schwelle alpha = 0.05 interpretiert werden,d.h. sie können nicht zu Nullhypothesenrückweisungen an der Signifikanzschwelle alpha Anlaß geben,sondern dienen nur als Hinweise für mögliche Einflüsse der Faktoren und ihrer Wechselwirkungen auf die jeweiligen Zielvariablen.Es wurden aber alle Wirkungen mit $I(x) \leq 0.05$ als diskussionswürdig betrachtet.
Es wurden generell die Ergebnisse von logarithmisch transformierten Daten beschrieben,da bei den drei Zielvariablen rechtsschiefe Verteilungen vorlagen.

*Zentrum der Medizinischen Informatik,Johann Wolfgang Goethe-Universitätsklinikum Frankfurt/Main

3 Ergebnisse

3.1 Homogenitätsprüfung

Der effektive Rücklauf aller postalisch erreichten Familien betrug circa 30%(Anlage 3).
Um nun die bei diesen 30% = 418 Kindern gewonnenen Ergebnisse auf die Grundpopulation aller zweijährigen Frankfurter Kleinkinder übertragen zu können,mußten wir prüfen,ob die Familien des Rücklaufs als repräsentativ für die Familien des Nicht-Rücklaufs (Gesamtstichprobe - Rücklauf) anzusehen sind.In unserem speziellen Fall kann also von einer Repräsentativitätsprüfung gesprochen werden.Anhand der in den Geburtsscheinen angegebenen Daten führten wir die Prüfung durch.Folgende Faktoren wurden auf ihre Repräsentativität geprüft :

1.Geschlechterverteilung
2.Nationalität
3.Anteil der "Frühgeborenen"
4.Vergleich der "Soziometrie"
5.Regionale Verteilung

Diese 5 Faktoren wurden mittels Chiquadrat-Test an der Schwelle von 5% daraufhin geprüft,ob ein signifikanter Unterschied zwischen Nicht-Rücklauf und Rücklauf besteht.

3.1.1 Geschlechterverteilung

Tabelle 2

Geschlecht	Nicht-Rücklauf Anzahl	Rücklauf Anzahl	%	Gesamtstichprobe Anzahl	%
Jungen	816	220	52.6	1036	53.7
Mädchen	697	198	47.4	895	46.3
Total	1513	418	100.0	1931	100.0

Freiheitsgrad (= FHG) = 1 Testgröße = 0.2229 $<$ 3.341 = $\chi^2_{0.95;1}$

Bezüglich der Geschlechterverteilung wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Nicht-Rücklauf und Rücklauf festgestellt.

3.1.2 Rücklauf der Nationalitäten

Der Gesamtanteil aller ausländischen Familien in der von uns erhobenen Stichprobe betrug 47.6%,im Rücklauf 45.6%. Der Anteil an türkischen und jugoslawischen Kindern betrug in der Gesamtstichprobe 19.2% und im Rücklauf 21%.Bezüglich der ethnischen Verteilung konnte mittels Chiquadrat-Test kein Unterschied gesichert werden.

Tabelle 3

Nationalität	Nicht-Rücklauf Anzahl	Rücklauf Anzahl	%	Gesamtstichprobe Anzahl	%
Deutsche	788	227	54.3	1015	52.5
Islamisch (Türken,Marokkaner)	198	69	16.6	267	13.8
Romanisch (Jugoslawen,Italiener, Griechen,Spanier)	278	70	16.7	348	18.1
Übrige (andere Nationen,zwei* Nationen)	249	52	12.4	301	15.6
Total	1513	418	100.0	1931	100.0

Freiheitsgrad (= FHG) = 3 Testgröße = 6.9519 $<$ 7.315 = $\chi^2_{0.\ldots;3}$

*siehe nächste Seite

*zwei Nationen : Vater und Mutter gehören unterschiedlichen Nationalitäten an z.B. : Vater : Türke,Mutter : Deutsche

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der Geschlechter innerhalb der Nationalitäten in Nicht-Rücklauf,Rücklauf und Gesamtstichprobe.

Tabelle 4

Nationalität	Nicht-Rücklauf	Rücklauf		Gesamtstichprobe		Nicht-Rücklauf	Rücklauf		Gesamtstichprobe	
	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
	weiblich					männlich				
Deutsche	376	106	46.7	482	47.5	412	121	53.3	533	52.5
Türken	76	25	43.9	101	48.1	77	32	56.1	109	51.9
Jugoslawen	68	14	45.2	82	51.3	61	17	54.8	78	48.8
Italiener	37	8	57.1	45	43.2	53	6	42.9	59	56.7
Griechen	22	3	37.5	25	46.3	24	5	62.5	29	53.7
Marokkaner	15	7	58.3	22	38.6	30	5	41.7	35	61.4
Spanier	12	6	35.3	18	60.0	1	11	54.7	12	40.0
andere Nationen	17	17	68.0	46	38.0	66	9	32.0	75	62.0
2 Nationen	63	11	42.3	74	41.1	91	15	57.7	106	58.9

3.1.3 Anteil der "Frühgeborenen"

Da wir keine Informationen bezüglich der Schwangerschaftsdauer und somit über das Gestationsalter hatten,verwendeten wir die alte Definition des Begriffs "Frühgeborenes",die sich an den anthropometrischen Daten des Kindes orientiert : Gewicht kleiner,gleich 2500 g,Länge kleiner,gleich 47 cm.

Tabelle 5

	Nicht-Rücklauf	Rücklauf		Gesamtstichprobe	
	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
"Frühgeborene"	46	9	2.2	55	2.8
"Nicht-Frühgeborene"	1467	409	97.8	1876	97.2

$$\text{Testgröße} = 0.9316 < \chi^2_{0.95,1}$$

Bezüglich der Verteilung der "Frühgeborenen" war kein signifikanter Unterschied zwischen Nicht-Rücklauf und Rücklauf festzustellen.

3.1.4 "Soziometrie"

Basierend auf den Geburtsscheinen,denen lediglich der Beruf beider Eltern zu entnehmen war,erstellten wir eine "Soziometrie".War von beiden Elternteilen eine Berufsangabe vorhanden,das war meistens der Fall,so wurde der sozial "höhere" Beruf aufgelistet z.B. : Vater : Leitender Angestellte,Mutter : Schneiderin,so wurde der Beruf des Vaters eingetragen.

Tabelle 6

Berufliche Stellung	Nicht-Rücklauf	Rücklauf		Gesamtstichprobe	
	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
1.Akademiker,leitende Angestellte	239	50	12.0	289	14.9
2.Angestellte,Beamte Handwerker	779	230	55.0	1008	52.0
3.Arbeiter,Ungelernte	394	127	30.4	521	26.9
4.Hausfrauen,Studenten, Schüler,Auszubildende, ohne Berufsangabe	110	11	2.6	121	6.2
Total	1521	418	100.0	1939	100.0

Die Gruppen 1 und 2,sowie die Gruppen 3 und 4 wurden zusammengefasst.

Testgröße = 0.0022 $< \chi^2_{0.95,1}$

Auch hier stellten wir keine signifikanten Unterschiede fest. Akademiker und leitende Angestellte waren im Rücklauf zu 2.9% weniger vertreten.Kinder von Angestellten,Beamten und Handwerkern waren mit 3%,sowie Kinder von Arbeitern und Ungelernten mit 3.5% im Rücklauf stärker vertreten. Kinder von Hausfrauen,Studenten,Schülern und Auszubildenden waren zu 3.6 weniger erschienen.

3.1.5 Regionale Verteilung

Anhand eines Stadtplans teilten wir Frankfurt in Norden und Süden (Trennungslinie Main).Desweiteren erfolgte eine Unterteilung in 34 Stadtteile und einen Teil "Übrige" = weit außerhalb liegende Stadtteile.Anhand der uns bekannten Adressen wurden die Kinder den jeweiligen Stadtteilen zugeordnet (Tabelle 8).

Im Rücklauf war der südliche Teil Frankfurts überrepräsentiert,wir erhielten einen signifikanten Unterschied zwischen Rücklauf und Nicht-Rücklauf,die Überschreitungswahrscheinlichkeit war kleiner,gleich 0.05.

Tabelle 7

	Nicht-Rücklauf	Rücklauf		Gesamtstichprobe	
	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
Süden	293	105	25.1	398	20.4
Norden	1237	313	74.9	1550	79.6
Total	1530	418	100.0	1948	100.0

Testgröße = $7.1959 > 3.841 = \chi^2_{0.95,1}$

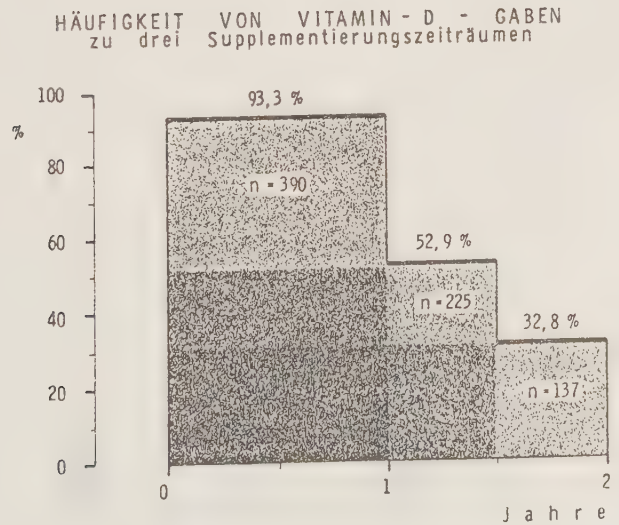
Tabelle 8

Stadtteil	Gesamtstichprobe		Rücklauf	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Bergen-Enkheim	45	2.3	14	3.3
Berkersheim	15	0.8	1	0.2
Bockenheim	99	5.1	19	4.5
Bonames	50	2.6	4	1.0
Bornheim	80	4.1	12	2.9
Eckenheim	55	2.8	5	1.2
Eschersheim	24	1.2	4	1.0
Fechenheim	30	1.5	8	1.9
Ginnheim	18	0.9	12	2.9
Griesheim	57	2.9	16	3.8
Hausen	22	1.1	6	1.4
Heddernheim	55	2.8	7	1.7
Höchst	58	3.0	12	2.9
Innenstadt	570	29.3	106	25.4
Kalbach	23	1.2	5	1.2
Mainzer Landstr.	109	5.6	27	6.5
Nied	37	1.9	10	2.4
Niederursel	27	1.4	3	0.7
Niedereschbach	24	1.2	3	0.7
Niederrad	56	2.9	14	3.3
Niedererlenbach	6	0.3	0	0.0
Oberrad	21	1.1	5	1.2
Offenbach	6	0.3	0	0.0
Praunheim	29	1.5	12	2.9
Preungesheim	7	0.4	1	0.2
Rödelheim	96	4.9	17	4.1
Sachsenhausen	167	8.6	41	9.8
Sindlingen	29	1.5	9	2.2
Sossenheim	31	1.6	12	2.9
Seckbach	23	1.2	2	0.5
Schwanheim	38	2.0	17	4.1
Unterliederbach	15	0.8	6	1.4
Zeilsheim	19	1.0	6	1.4
Übrige	12	0.6	0	0.0
Gesamt	1948	100.4	418	100.1

3.2 Häufigkeit der Vitamin-D-Supplementierung

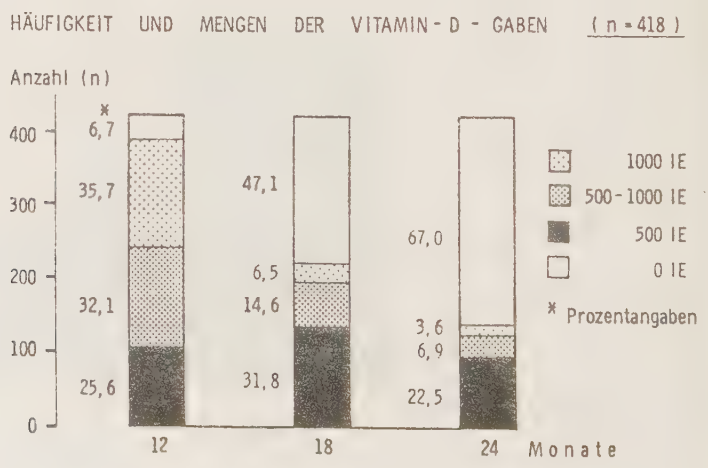
Die Angaben der Eltern bezüglich ihrer Vitamin-D-Gabe wurden schriftlich dokumentiert (Anlage 4).
Abb.1 zeigt,daß mit zunehmendem Alter immer weniger Kinder Vitamin D erhalten.In den ersten 12 Lebensmonaten erhalten nur 6.7% der Kinder kein Vitamin D,in den darauffolgenden 6 Monaten sind es schon 47.1% und im 2.Lebensjahr 67.2%.

Abb.1



Bezüglich der Dosierung zeigt sich ebenfalls eine Abnahme (Abb.2).So sinkt der Prozentsatz an Kindern,die 1000 I.E. Vitamin D/d bekommen von 35% im ersten Lebensjahr über 6.5% im dritten Lebenshalbjahr auf 3.6% im vierten Lebenshalbjahr.Die Gabe von 500-1000 I.E. Vitamin D/d sinkt von 32.1% im ersten Lebensjahr über 14.6% im dritten Lebenshalbjahr auf 6.9% im vierten Lebenshalbjahr.Im ersten Lebensjahr erhalten lediglich 25.6% der Kinder ausschließlich 500 I.E. Vitamin D/d.Im dritten Lebenshalbjahr geht ein Teil der Eltern auf die Gabe von 500 I.E. anstelle von 1000 I.E. über, so daß 31.8% der Kinder zwischen dem 12. und dem 18. Lebensmonat 500 I.E. erhalten.Im vierten Lebenshalbjahr erhalten noch 25.6% der Kinder 500 I.E. Vitamin D/d.

Abb.2

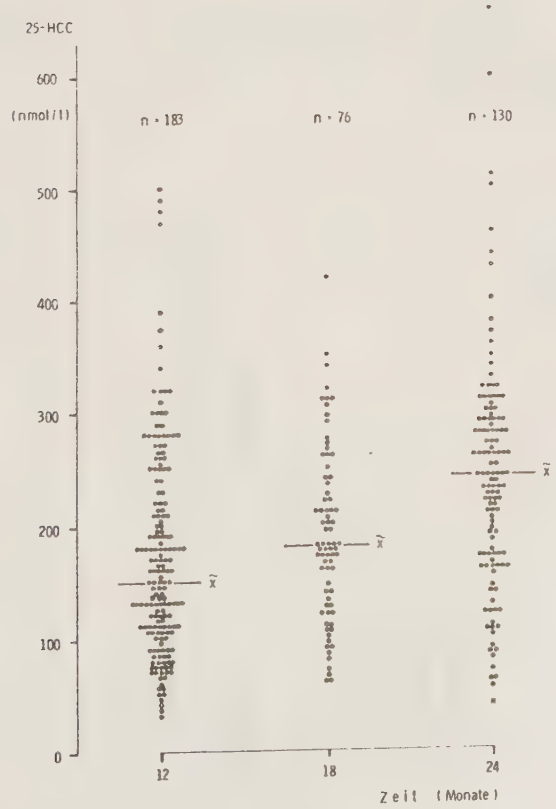


3.3 25-Hydroxycholecalciferol-Serumkonzentrationen

Abb.3 zeigt den Zusammenhang zwischen der Dauer der Vitamin-D-Gabe und den 25-HCC-Serumkonzentrationen.

Abb.3

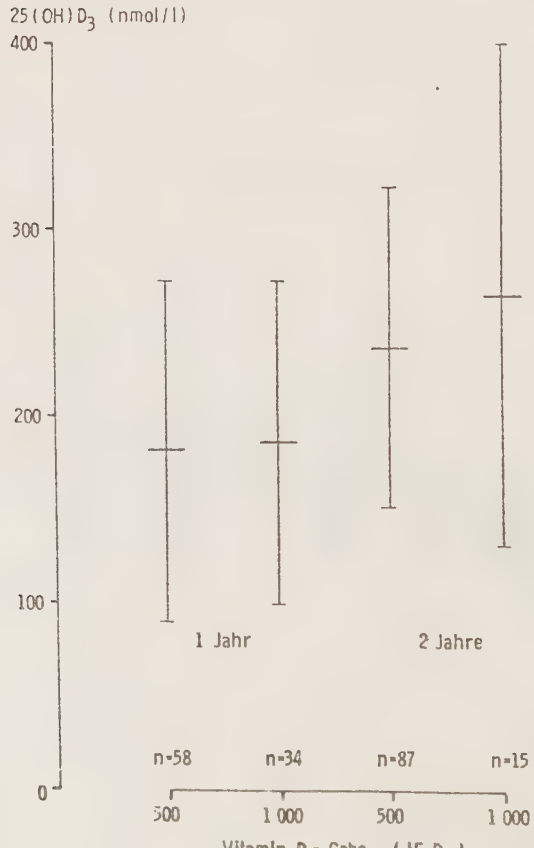
25-Hydroxycholecalciferol-Konzentration
zu den drei Supplementierungszeiträumen



Diejenigen Kinder,die lediglich über einen Zeitraum von 12 Monaten Vitamin D erhielten,weisen einen niedrigeren Median der 25-HCC-Serumkonzentrationen auf,als jene Kinder,die Vitamin D über 18 bzw. über 24 Monate erhielten.Die Unterschiede zwischen den 25-HCC-Serumspiegeln in den Gruppen 1 und 2 sind unter den Gesichtspunkten der explorativen Datenanalyse mit $I(x) < 1\%$ als nicht zufällig angesehen worden. Der Vergleich der zentralen Tendenzen wurde mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test durchgeführt.

Abb.4

Abhängigkeit des 25-HCC-Serumspiegels von der zugeführten Menge an Vitamin D zu zwei Zeiträumen

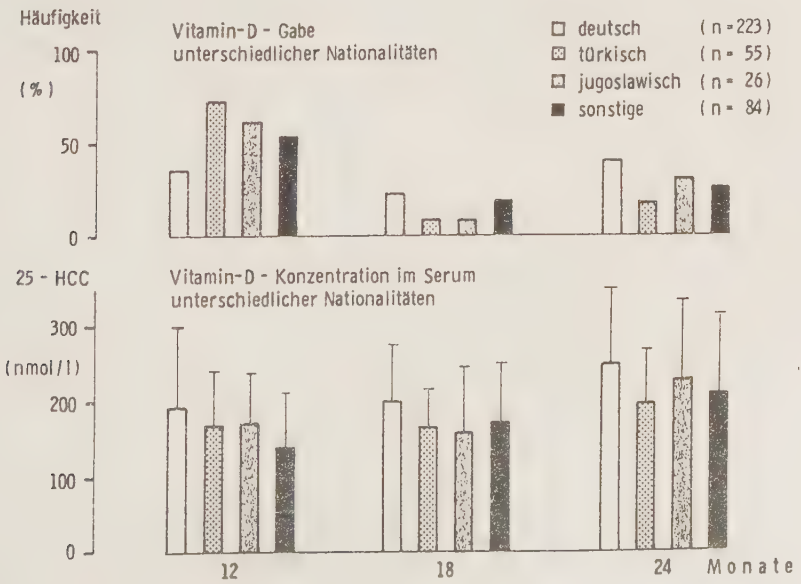


Aus Abb.4 ist ersichtlich,daß die 25-HCC-Serumkonzentration unabhängig von der gegebenen Vitamin-D-Dosis 500 I.E. oder 1000 I.E./d zu einem bestimmten Zeitpunkt,z.B. Untersuchungszeitpunkt ist.

3.4 Vitamin-D-Supplementierung und 25-Hydroxycholecalciferolserumspiegel bei Kindern unterschiedlicher Nationalität

Bezüglich der Dauer der Vitamin-D-Gaben besteht wie aus Abb.5 hervorgeht ein beachtlicher Unterschied zwischen den einzelnen Nationen.

Abb.5

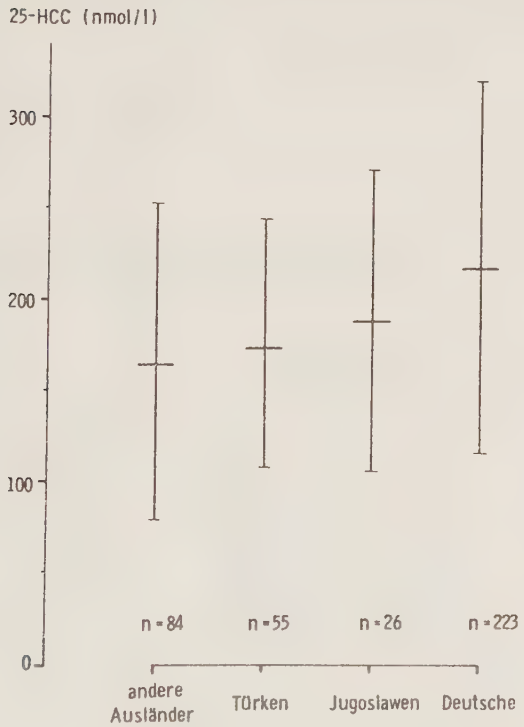


Im dritten und im vierten Lebenshalbjahr erhalten noch doppelt so viele deutsche Kinder Vitamin D wie türkische. An zweiter Stelle stehen die jugoslawischen Kinder gefolgt von "sonstigen Nationen".Die gemessenen 25-HCC-Serumkonzentrationen weisen in den drei Zeitabschnitten nur geringfügige Unterschiede auf,da die Kinder in den drei Gruppen jeweils gleiche Mengen an Vitamin D erhalten haben.Dies darf als Hinweis für die weitgehend richtigen Angaben der Eltern angesehen werden.

Abb.6 zeigt,daß die deutschen Kinder im Durchschnitt die höchsten 25-HCC-Serumspiegel aufweisen (Median liegt bei 220 nmol/l),an zweiter Stelle stehen die jugoslawischen Kinder (Median liegt bei 190 nmol/l),gefolgt von den Türken und den "anderen Ausländern".Dies entspricht der von den Eltern angegebenen Versorgungsdauer mit Vitamin D. Deskriptiv-statistisch wurde ein Vergleich der Mittelwerte zwischen deutschen/türkischen und deutschen/"anderen Ausländer"-Kindern zur Orientierung mittels Wilcoxon-Test durchgeführt,der mit einer nominalen "Signifikanz" von $p < 0.01$ die angesprochenen Unterschiede als vermutlich wesentlich erscheinen läßt.

Abb.6

25 - HCC - SERUMSPIEGEL
BEI UNTERSCHIEDLICHEN NATIONALITÄTEN



3.5 25-HCC-Serumspiegel bei ehemaligen "Frühgeborenen"

Es zeigte sich,daß die 25-HCC-Serumspiegel der ehemaligen "Frühgeborenen" mit 210 $\pm$ 95.2 nmol/l teststatistisch gleich denen der Reifgeborenen mit 195.4 $\pm$ 92.4 nmol/l waren (Abb.7).Die Tabellen 9,10 und 11 zeigen,daß die ehemals untergewichtigen Kinder in der Regel länger Vitamin D erhalten,hiermit könnte der etwas höhere Mittelwert begründet werden.

Abb.7

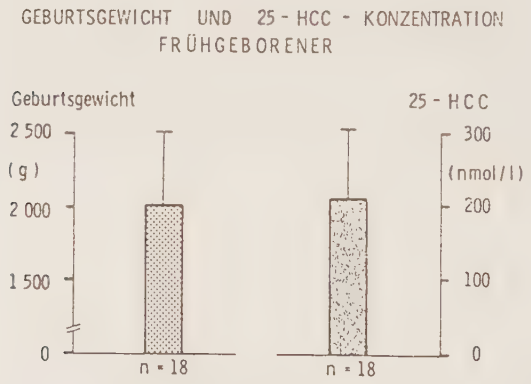


Tabelle 9

Verteilung der ehemaligen "Frühgeborenen" des Rücklaufs auf die drei Supplementierungszeiträume

Nummer	Geburtsgewicht	25-HCC-Konz.	Suppl.zeitr.*
8	2460	100	I
31	2450	110	I
59	2480	105	II
72	1960	120	II
101	1330	310	I
110	2250	400	III
131	2450	180	I
199	2200	220	II
200	1020	-	III
235	2000	-	I
252	950	-	II
281	2450	175	II
290	1200	120	III
318	2180	55	I
350	2340	285	III
363	2440	295	II
365	2200	290	III
389	2250	305	III
397	2030	225	III
398	1600	230	III
417	2330	270	I
	$\bar{x}$ = 2027	210.8	
	s = 500	95.2	

*I = 1 Jahr
II = 2 Jahre
III = 1 1/2 Jahre

Tabelle 10

"Frühgeborene"		
Suppl.zeitr.	n	%
I	7	33
II	6	29
III	8	38
	21	100

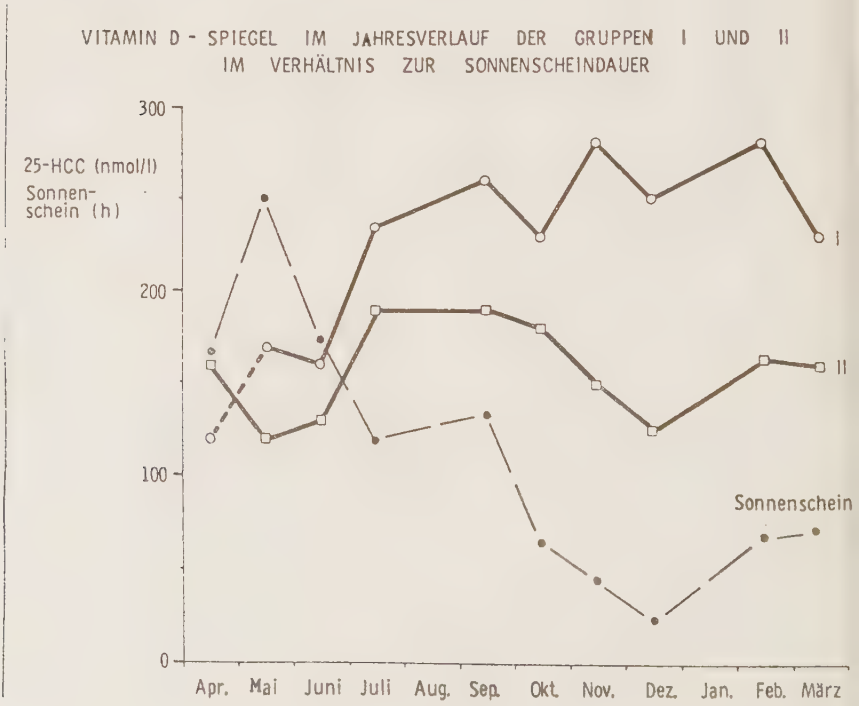
Tabelle 11

Rücklauf ohne "Frühgeborene"		
Suppl.zeitr.	n	%
I	190	48
II	131	33
III	76	19
	397	100

3.6 25-HCC-Serumspiegel im Jahresverlauf

Abb.8 zeigt die 25-HCC-Serumspiegel der Gruppen I und II im Verhältnis zur Sonnenscheindauer. Die obere Kurve (o) zeigt den 25-HCC-Serumspiegelverlauf der Kinder, die zum Zeitpunkt der Untersuchung noch mit Vitamin D substituiert waren, die mittlere Kurve (□) den der Kinder, die kein Vitamin D mehr erhielten.

Abb.8



Die mittlere Kurve läuft im wesentlichen der Sonnenscheindauerkurve (•) parallel,die Diskrepanz im Mai ist vermutlich durch das "Nachhinken" des Serumspiegels bedingt. Die obere Kurve verläuft völlig unabhängig von der Sonnenscheindauerkurve.Hier liegen die saisonalen Einflüsse genau umgekehrt als man es erwarten würde.Es besteht ein Gipfel im November mit 280 nmol/l,die Sonnenscheindauerkurve hingegen erreicht im November ihren tiefsten Punkt.

Wie Abb.9 zeigt, besteht kein Unterschied der 25-HCC-Serumkonzentration aller Kinder zwischen Sommer- und Winterhalbjahr.

Abb.9

3.7 Vergleich der 25-HCC-Serumspiegel zweieiiger Zwillinge mit denen nicht verwandter Kinder

Die Untersuchung der Frage,ob die 25-HCC-Serumspiegel innerhalb von Familien (Zwillinge) homologer sind als in der Gesamtstichprobe ergab,daß nicht verwandte Kinder größere Schwankungen ihrer 25-HCC-Serumkonzentrationen aufweisen als verwandte Kinder. In Tabelle 12 sind Differenzen der 25-HCC-Werte von Zwillingen und nicht-verwandten Kindern gebildet und deren Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet worden.Die Unterschiede der Mittelwerte wurden im deskriptiven

Tabelle 12

Familie			Gesamtstichprobe		
Nummer	25-HCC-Konz.	Differenz	Nummer	25-HCC-Konz.	Differenz
58	90	15	40	225	105
59	105		41	120	
285	210	95	136	260	70
286	305		137	190	
332	115	25	178	210	70
333	140		179	280	
362	280	10	280	145	30
363	290		281	175	
397	225	5	290	120	60
398	230		291	180	
14	190	70	364	165	125
15	260		365	290	
16	180	0	418	300	230
17	180		419	70	
	$\bar{x}$ = 200.0	= 31.4		$\bar{x}$ = 195.0	= 98.57
	s = 69.95	= 36.48		s = 69.92	= 65.62

$t = 2.367$

$t_{12;0.05} = 2.179$

Sinne mittels t-Test geprüft und mit $p < 0.05$ als nominal signifikant angesehen.

3.8 Einzelfallbetrachtung

Die 7 bezüglich ihrer 25-HCC-Serumkonzentration gefährdetsten Kinder der Studie wiesen folgende Daten auf :

Tabelle 13

Nummer	25-HCC-Konz.	Gruppe	Nationalität	Monat	Geschlecht
14	40	I	Türke	Mai	weibl.
35	50	I	Deutscher	Mai	weibl.
96	40	II	Deutscher	Juli	männl.
117	45	I	Marokkaner	Juli	männl.
126	34	I	Deutscher	Juli	weibl.
217	50	I	Italiener	Novemb.	weibl.
394	30	II	Deutscher	März	männl.

Bezüglich Geschlecht,Nationalität und Jahreszeit sind diese Kinder zufällig verteilt.6 von ihnen gehören zur Gruppe der Kinder,die zum Untersuchungszeitpunkt noch mit Vitamin D substituiert wurden (Gruppe I,Abb.8). Es weist nichts daraufhin,daß diese Kinder gegenüber dem Durchschnitt der Stichprobe mit Vitamin D minderversorgt sind.Auffällig war,daß 4 dieser Kinder grenzwertige bzw. nicht normale Blutwerte weiterer gemessener Variabler bzw. des Geburtsgewichts aufwiesen.

Nr. 14 : Hämoglobin 11.6 g/100 ml grenzwertig,Parathormon 1.1 mval/l erhöht
Nr. 34 : Direktes Bilirubin 0.48 mg% erhöht,Geburtsgewicht 4820 g erhöht
Nr. 117 : Phosphor 4.4 mval/l grenzwertig,Alkalische Phosphatase 670 U/l erhöht
Nr. 394 : Hämoglobin 11.5 g/100 ml grenzwertig,Erythrozyten 4.02 Mill./mm^3 erniedrigt

Diese grenzwertigen oder erniedrigten Werte können Ausdruck einer momentanen Erkrankung,z.B. Erythrozytenabfall bei einer Eisenmangelanämie oder die Folge von technischen

Fehlern sein,dies war retrospektiv,nicht mehr eindeutig zu klären.

3.9 Ergebnisse der nicht-orthogonalen Varianzanalyse

Zusammenstellung der 3 untersuchten Zielvariablen und der 5 Faktoren siehe Abschnitt 2.2.10

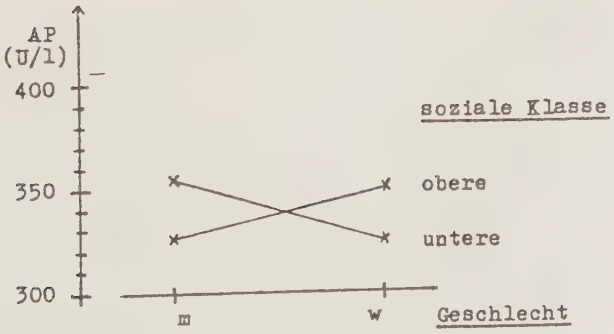
Für y_1 = Alkalische Phosphatase (AP) wurde folgende Wechselwirkung mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von I (x) = 0.00000003 = 0.000003% als nicht zufällig angesehen.

Tabelle 14 Durchschnittswerte

		Geschlecht		
		männl.	weibl.	
soziale	"obere"	327	350*	339
Klassen	"untere"	353	323	338
		340	337	

* = U/l

Abb.10



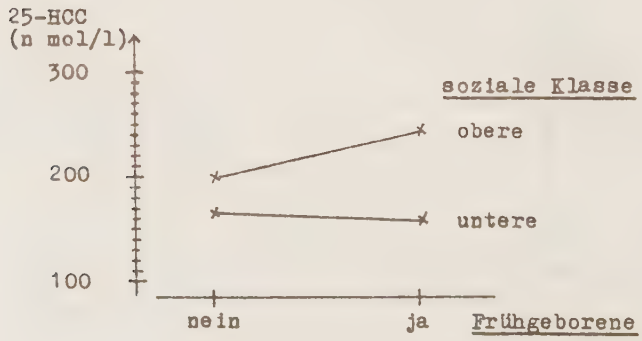
Es zeigt sich,daß die Jungen von Eltern der "oberen" sozialen Klasse eine geringere Aktivität der Alkalischen Phosphatase als Jungen der "unteren" sozialen Klasse haben,während sich dieser Sachverhalt bei den Mädchen umgekehrt darstellt (Tabelle 14,Abb.10).

Für y_3 = 25-Hydroxycholecalciferol (25-HCC) ergaben sich folgende Wechselwirkungen bei einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von $I(x) = 0.006 = 0.6\%$.

Tabelle 15 Durchschnittswerte

		soziale Klasse		
		"obere"	"untere"	
"Frühgeborene"	nein	198	162	180
	ja	243	154	199
		221	158	

Abb.11



"Frühgeborene" von Eltern der "oberen" sozialen Klasse weisen einen höheren 25-HCC-Serumspiegel als "Frühgeborene" der "unteren" sozialen Klasse auf,während dieser Unterschied bei Reifgeborenen weniger deutlich ist.

Für y_3 = 25-HCC wurde der folgende Haupteffekt bei I (x) = 0.0001 = 0.01% festgestellt.

Tabelle 16

ethnische Gruppen	25-HCC-Konz.
deutsch	194 nmol/l
islamisch	152 nmol/l
romanisch	149 nmol/l
"sonstige"	160 nmol/l

Es zeigt sich,daß deutsche Kleinkinder gegenüber den anderen Kleinkindern einen höheren 25-HCC-Serumspiegel aufweisen.

3.10 Konstruktion eines nicht-parametrischen Normbereichs der 25-HCC-Serumkonzentration

Es wurden die Daten von n = 391 Kleinkindern bezüglich (Anlage 5) ihrer 25-HCC-Serumkonzentration mit ihrer Verteilung dargestellt (Abb.12).Diese waren nicht nach Gauß verteilt,vielmehr ist die Kurve rechtsschief. Für diese Verteilungsform darf als Maß für die zentrale Tendenz nicht das arithmetische Mittel angegeben werden,da dies nur für symmetrisch verteilte Daten erlaubt ist (62).Als Maß für die Schiefe der Verteilung kann die Differenz zwischen Mittelwert ($\bar{x}$) und Median ($\tilde{x}$) gelten,die in unserem Beispiel 40 nmol/l betrug. Zur Bestimmung des Median als Maß für die zentrale Tendenz wurden die Werte rangskaliert.

und die numerische Mitte aufgesucht.Für den Median gilt somit,daß 50% aller Werte größer bzw. kleiner sind.
Zur Bestimmung eines Vertrauensbereiches wurden die 10 kleinsten und größten Werte abgestrichen,dieser beinhaltet dann 94.9% aller Werte.Somit lautet der Median $\tilde{x}$ = 170 nmol/l und der Normbereich reicht von größer,gleich 60 nmol/l bis kleiner,gleich 430 nmol/l für die von uns erhobenen Messungen.

Abb.12

Verteilung der 25-HCC-Serumkonzentrationen von 391 Kindern

4 Diskussion

4.1 Repräsentativitätsprüfung

Die Prüfung der Repräsentativität ergab - mit einer Ausnahme - eine nicht erwartete gleichmäßige Verteilung der 5 geprüften Faktoren in Gesamtstichprobe und Rücklauf.
Familien,die ihren Wohnsitz südlich des Mains haben,waren im Rücklauf überrepräsentiert.
Hierzu kann folgendes vermerkt werden :
Die explorative Datenanalyse erlaubt es,Ergebnisse in etwa mit ihrer Irrtumswahrscheinlichkeit zu beschreiben.
Diese Ergebnisse können jedoch nicht als statistisch"sicher" (z.B.an p = 0.05) oder gar bewiesen gelten.
Die dezentral südliche Lage des Untersuchungsortes und die höhere Bereitschaft von Klinikpersonal zur Mitarbeit bei der vorgenommenen Untersuchung kann zur Erklärung dieser Überrepräsentation herangezogen werden.Es ist allerdings nicht anzunehmen,daß ein meßbarer Unterschied bezüglich der Schmutzpartikel in der Luft - zwischen dem Süden und dem Norden Frankfurts - besteht,so daß dieser Unterschied der Repräsentativitätsprüfung das Ergebnis nicht beeinflußt haben dürfte.
Die Repräsentativität der Studie wurde nur anhand der 5 angegebenen Faktoren (Geschlecht,Nationalität,"Soziometrie", "Frühgeborene",regionale Verteilung)geprüft.Es ist durchaus möglich,daß andere Faktoren als Einflüsse auf die diskutierte Fragestellung einwirken.Deshalb dürfen die Ergebnisse auch nur mit den genannten Einschränkungen auf die Population aller zweijährigen Frankfurter Kleinkinder übertragen werden.

4.2 Häufigkeit von Vitamin-D-Mangel bei zweijährigen Frankfurter Kleinkindern

Ein Zielpunkt in der von uns erhobenen Studie war es, herauszufinden wie häufig ein Vitamin-D-Mangel bei Frankfurter Kleinkindern vorkommt.Beurteilungskriterien hierfür waren : Kalziumkonzentration,anorganischer Phosphatwert, Alkalische Phosphatase Aktivität,Konzentration des Parathormons und die 25-HCC-Serumkonzentration.
Unter 418 Kindern fiel nur ein Kind mit einer subklinischen Rachitis auf.Es handelte sich um einen $2^1/2$ Jahre alten Jungen von normaler Größe und normalem Körpergewicht,der wegen eines komplizierten Krampfanfalls bei Fieber auf eine antikonvulsive Therapie mit Phenobarbital eingestellt worden war.Im ersten Lebensjahr hatte er 500 I.E. Vitamin D/d erhalten,während des zweiten Lebensjahres blieb er ohne Rachitisprophylaxe.Dieses Kind wies folgende Labordaten auf : Alkalische Phosphatase 670 U/l,Parathormon 0.60 mval/l,25-HCC 45 nmol/l,Kalzium 4.8 mval/l, Phosphor 4.4 mval/l.
Die Aktivität der Alkalischen Phosphatase war deutlich erhöht,die 25-HCC-Konzentration erniedrigt,die Phosphorkonzentration war grenzwertig niedrig,Kalzium und Parathormon wiesen normale Konzentrationen auf.Unter Medikation mit 1000 I.E. Vitamin D/d bildeten sich die blutchemischen Veränderungen innerhalb von 2 Monaten zurück.
Eine klinisch manifeste Rachitis wurde nicht beobachtet. Handelte es sich nicht um diese besonderen Umstände könnte daraus gefolgert werden,daß bei circa 5000 Kindern des Jahrgangs 1978 und 1979 etwa 10 vergleichbare Fälle vorkommen.Dies entspräche einer Häufigkeit der subklinischen Rachitis von unter 1%.Der Sonderfall läßt jedoch keinen Schluß auf die Grundgesamtheit zu.Während des Verlaufs der Studie machte uns keiner der Frankfurter Kinderärzte,die

alle über die Studie informiert waren,auf einen Rachitisfall aufmerksam,d.h. mit einem Vitamin-D-Mangel ist dank der durchgeführten Rachitisprophylaxe bei Zweijährigen in Frankfurt/Main,außerordentlich selten zu rechnen.Unsere Befunde weichen erfreulicherweise von den Berichten aus England (20,21,22,27) und Österreich (55) ab.Dies erklärt sich daraus,daß es sich bei den in Österreich bekanntgewordenen Rachitisfällen um Kinder handelte,die aus schlechten sozioökonomischen und/oder psychosozialen Lebensbedingungen stammten und keine ausreichende gesundheitliche Betreuung und nur eine insuffiziente oder keine ausreichende Rachitisprophylaxe erhalten hatten.In Österreich sind außerdem Pulvermilchpräparate nicht wie zum Beispiel in der Bundesrepublik Deutschland mit Vitamin D angereichert (55).
In England sind überwiegend Kinder asiatischer Immigranten betroffen,deren Vitamin-D-Zufuhr mit der Ernährung und durch Besonnung zu gering ist.

4.3 Risikogruppen (siehe Abschnitt 3.1.4;3.4;3.5 und 3.7)

Zweites wichtiges Ziel unserer Studie war es,anhand der 25-HCC-Serumspiegel nach möglichen Risikogruppen,in Bezug auf die Rachitisprophylaxe,zu suchen.Die Frage,ob die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Nationalität ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin-D-Mangel darstellt,konnten wir verneinen.Die in Teil 3 beschriebenen Ergebnisse bezüglich der Supplementierungszeiträume bei deutschen und ausländischen Kindern und der Auswirkungen auf die 25-HCC-Serumkonzentrationen zeigen zwar Unterschiede zwischen den einzelnen Nationalitäten,sind aber als Mittelwertdifferenzen in dem von uns konstruierten Normbereich ohne klinische Konsequenzen.Das Ergebnis steht im Gegensatz zu den Untersuchungen von Oppolzer und Swoboda (55).

Ehemalige "Frühgeborene" sind im 2.Lebensjahr ebenfalls nicht mehr als Risikogruppe anzusehen.Im Vergleich mit Reifgeborenen zeigte sich sogar,daß die "Frühgeborenen" geringfügig erhöhte 25-HCC-Serumkonzentrationen aufwiesen. Dies hängt vermutlich mit der von den Eltern angegebenen längeren Supplementierungsdauer zusammen.
Die Frage,ob Zwillinge im 2.Lebensjahr stärker rachitisgefährdet sind,können wir ebenfalls verneinen.Zwillinge werden gleichmäßiger mit Vitamin D versorgt als nicht verwandte Kinder.Außerdem weisen ihre 25-HCC-Serumspiegel geringfügigere Unterschiede auf als die nicht verwandter Kinder.
Der Frage nach der sozialen Herkunft konnten wir lediglich anhand des Berufes beider Eltern nachgehen.Darauf basierend erstellten wir eine "Soziometrie",die natürlich ihre Mängel haben muß.So sagt die Berufsbezeichnung "Hausfrau" z.B. nichts über die Zugehörigkeit zu einem bestimmten sozialen Stand aus.Die vorliegende "Soziometrie" soll jedoch auch nicht umfassenden soziologischen Ansprüchen genügen,sondern erstens zur Repräsentativitätsprüfung dienen und zweitens einige Schlüsse über die Vitamin-D-Versorgung erlauben.

4.4 Einfluß des UV-Lichtes und der Jahreszeiten auf die 25-HCC-Serumkonzentration (siehe Abschnitt 3.6)

Zwischen den mittleren 25-HCC-Serumkonzentrationen im Sommer- und Winterhalbjahr besteht kein Unterschied.
In dieser Stichprobe war kein Jahrestrend zu beobachten.
Bemerkenswert ist die Tatsache,daß die Kinder,die zum Untersuchungszeitpunkt kein Vitamin D mehr bekamen,einen periodischen der Sonnenscheindauerkurve folgenden Verlauf

der 25-HCC-Serumkonzentration aufweisen.Festzustellen bleibt, daß auch bei diesen Kindern die 25-HCC-Serumkonzentrationen im Normbereich liegen.Kinder,die auch im 2.Lebensjahr Vitamin D erhalten,lassen diesen Einfluß der Sonnenexposition auf die 25-HCC-Serumkonzentration vermissen. Daraus kann gefolgert werden,daß eine kontinuierliche Vitamin-D-Zufuhr im 2.Lebensjahr eine kumulative Wirkung hat und deswegen ein jahreszeitlicher Trend nicht deutlich wird.

4.5 Ergebnisse der Varianzanalyse (siehe Abschnitt 3.9)

Jungen von Eltern der "oberen" sozialen Klasse haben eine geringere Aktivität der Alkalischen Phosphatase als Jungen von Eltern der "unteren" sozialen Klasse,während sich dieser Sachverhalt bei Mädchen umgekehrt darstellt.Dieses Ergebnis ist nicht einfach zu erklären.Die mögliche Interpretation, daß die Ursache in einer klassen- und geschlechtsspezifischen Vitamin-D-Supplementierung zu suchen ist,muß von der Hand gewiesen werden,da kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Gabe und der Aktivität der Alkalischen Phosphatase besteht. Außerdem gibt es keine Geschlechterdifferenzierung der Alkalischen Phosphatase Aktivität und keine Schichtenabhängigkeit.Der Phosphatgehalt der Nahrung hat ebenfalls keinen Einfluß,da der Phosphat-Serumspiegel unabhängig von der Aktivität der Alkalischen Phosphatase war.Fehler unter methodischen und statistischen Gesichtspunkten wurden durch Kontrollen weitgehendst ausgeschlossen.Eine Zufälligkeit des diskutierten Zusammenhangs bleibt mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit I (x) = 0.000003% gleichfalls kaum wahrscheinlich.Eine eindeutige Erklärung ist nicht möglich,eventuell

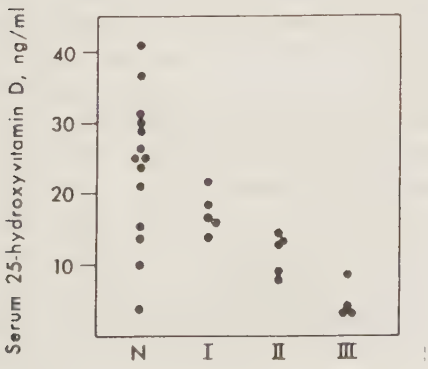
stammt die gemessene Aktivität der Alkalischen Phosphatase zu großen Teilen nicht aus dem Knochen,sondern aus einem hepatobiliären und intestinalen Anteil.Isoenzyme haben wir jedoch nicht gemessen.
Weiterhin zeigte sich,daß "Frühgeborene" von Eltern der "oberen" sozialen Klasse höhere 25-HCC-Serumspiegel als "Frühgeborene" von Eltern der "unteren" sozialen Klasse haben ,dieser Unterschied ist bei den Reifgeborenen weniger deutlich.Nach unseren Beobachtungen erhalten Kinder von Eltern der "oberen" sozialen Klasse länger Vitamin D. Höhere 25-HCC-Serumspiegel sind die Folge.Unsere Daten geben keine Auskunft darüber,warum "Frühgeborene" von Eltern der sozial "unteren" Klasse gegenüber denen von Eltern der sozial "oberen" Klasse niedrigere Werte aufweisen.Möglicherweise haben Eltern der sozial "oberen" Klasse ein ausgeprägteres Gesundheitsbewußtsein und ermöglichen ihren Kindern eine Vitamin-D-reichere Ernährung und eine stärkere Sonnenexposition als das bei Eltern der ehemaligen "Frühgeborenen" der "unteren" sozialen Klasse der Fall ist.Jedoch sind das Spekulationen,die durch unsere Daten nicht beweisbar sind.
Deutsche Kinder weisen höhere 25-HCC-Serumspiegel auf als ausländische Kinder.Dies ist auf die längeren Supplementierungszeiträume der deutschen gegenüber der ausländischen Kinder zurückzuführen.
Es sei noch einmal darauf hingewiesen,daß alle oben beschriebenen Unterschiede lediglich im normalen Schwankungsbereich liegen,so daß sich Risiken für den Erfolg einer Rachitisprophylaxe nicht daraus ableiten lassen.

4.6 Diagnostischer Aussagewert der 25-HCC-Serumkonzentration

Die Frage der Wertigkeit des 25-HCC-Serumspiegels als diagnostischer Parameter einer subklinischen Rachitis soll ebenfalls diskutiert werden.Aus den verschiedenen Tabellen und Abbildungen ist ersichtlich,daß die Streuung der Meßwerte um den Mittelwert der 25-HCC-Serumkonzentrationen sehr groß ist.Diese Streuung ist nicht nur Ausdruck des unterschiedlichen Versorgungszustandes der Kinder, sondern belegt auch intraindividuelle Unterschiede.Blutentnahmen bei identischen Probanden an unterschiedlichen Tagen bewiesen das.Prinzipiell lassen sich mittelschwere Verläufe der Vitamin-D-Mangel-Rachitis durch den 25-HCC-Serumspiegel diagnostizieren.Allerdings sind dann auch radiologische Veränderungen feststellbar.Eine subklinische Erkrankung kann mit Hilfe des 25-HCC-Serumspiegels nicht immer diagnostiziert werden.

Abb.13

25-HCC-Serumkonzentration bei Normalpersonen (N) und Patienten mit Rachitis der Schweregrade I-III nach Fraser und Mitarbeiter (37)



Voraussetzung für die Erkrankung ist ein Vitamin-D-Mangel, trotzdem ist es möglich,daß zum Zeitpunkt der Blutentnahme in einem frühen Stadium des Vitamin-D-Mangels ein grenzwertiger 25-HCC-Serumspiegel vorliegt.Die 25-HCC-Serumkonzentration sinkt dann mit Fortschreiten des Vitamin-D-Mangels weiter ab.Abb.13 zeigt,daß die 25-HCC-Serumkonzentration bei der schwersten Form einer Rachitis am niedrigsten (III) und bei der leichtesten Form am höchsten (I),gegenüber gesunden Kindern (N) jedoch im Durchschnitt niedriger ist.

4.7 Mögliche Auswirkungen der Studie auf die zur Zeit in der Bundesrepublik Deutschland praktizierte kontinuierliche Rachitisprophylaxe

4.7.1 Rachitisprophylaxe in Hessen

Die Frage,ob die Ergebnisse unserer Studie Rückschlüsse auf das Bundesgebiet zulassen,bleibt zu diskutieren. Bezüglich der Vitamin-D-Verteilung liegen in dem von uns untersuchten Gebiet spezielle Bedingungen vor.In Hessen erfolgt,im Gegensatz zu den anderen Bundesländern,die Auslieferung der Vitamin-D-Tabletten seit 1978 aus Mitteln der Sozialversicherungsträger,des Landeswohlfahrtsverbandes und des Landes Hessens,Privatversicherte sind von dieser kostenlosen Abgabe ausgenommen.Im Erlaß vom 10.07.1980 heißt es : "Der Verband der privaten Krankenversicherungen e.V. Wiesbaden hat - nach vorgehender Besprechung mit den Vertretern des Verbandes - aus grundsätzlichen Erwägungen eine Kostenbeteiligung an dem Vorsorgeprogramm der Rachitisprophylaxe in Hessen entgültig abgelehnt.Eine kostenfreie Abgabe der aus den Mitteln der Sozialversicherungsträger,des Landeswohlfahrtsverbandes und des Landes Hessens beschafften Tabletten ist daher für den Kreis der Privat-

versicherten nicht mehr gerechtfertigt.Ich weise daher alle Gesundheitsämter an,sofort die zur Durchführung der Rachitisprophylaxe benötigten Tabletten kostenfrei nur an Personen abzugeben,die Mitglieder der gesetzlichen Krankenversicherung oder Sozialhilfeempfänger sind" (Erlaß des Hessischen Sozialministers).Die Gesundheitsämter verteilen die Vitamin-D-Tabletten kostenlos an Kinderärzte,Apotheken, Entbindungsanstalten,Mütterberatungsstellen und niedergelassene Ärzte.Diese Institutionen geben ihren Jahresbedarf bei dem zuständigen Gesundheitsamt bekannt und erhalten von diesem die gewünschte Menge.Der Tablettenbedarf wird über ein Ausschreibungsverfahren beschafft. Wünsche hinsichtlich der Lieferung bestimmter Präparate können nicht berücksichtigt werden.In anderen Bundesländern ist die Verteilung der Vitamin-D-Tabletten nicht in dieser Form geregelt und es bestehen zum Teil,z.B. in Nordrhein-Westfalen,erhebliche organisatorische Probleme in der Zuteilung.Ein Kostenträger für die Vorsorgemaßnahmen ist in Nordrhein-Westfalen nicht eindeutig bestimmt (Düsseldorf 1983).Die Kosten sind auch nicht Bestandteil der Pflichtleistungen der gesetzlichen Krankenkassen.Bis 1981 wurden sie den Kommunen zu 50% aus Landesmitteln erstattet.Da die Landesleistung freiwillig war,mußte diese Ausgabe im Zuge der Sparmaßnahmen entfallen.
Man kann davon ausgehen,daß die in Frankfurt ermittelten Ergebnisse für Hessen repräsentativ sind,da in Hessen fast jedes Kind mit einer der oben genannten Stellen in Kontakt kommt.Außerdem müssen die Eltern kein Geld für die Rachitisprophylaxe ausgeben,sondern erhalten die Tabletten kostenlos,so daß jedem Kind - von Ausnahmen abgesehen - zumindest über einen gewissen Zeitraum die Vitamin-D-Prophylaxe zuteil wird.Das gilt nicht a priori für andere Bundesländer.Insofern können Schlußfolgerungen aus unseren Ergebnissen nur unter dem Vorbehalt gezogen werden,daß die Verteilungsbedingungen gleich sind.

4.7.2 Vergleich der üblichen Dosierungsempfehlungen für eine allgemeine medikamentöse Rachitisprophylaxe

Im Gegensatz zur DDR bevorzugt man in der Bundesrepublik Deutschland und in den Vereinigten Staaten die kontinuierliche Rachitisprophylaxe.In den USA wird eine mittlere Dosierung von 100 I.E. Vitamin D/d für ausreichend erachtet,um Kinder wirksam vor einer Rachitis zu schützen (51,64).Basierend auf den Untersuchungen von Stearns et al. 1936-1952 (79) wird in den USA die Trinkmilch für Säuglinge mit 400 I.E. Vitamin D/Quart (946 ml) angereichert,obwohl eine medikamentöse Vitamin-D-Zufuhr von 400 I.E./d im ganzen Kindesalter als ausreichend angesehen wird (6,51).
Dagegen bestehen in der Bundesrepublik Deutschland keine einheitlichen Richtlinien darüber,wie hoch dosiert und wie lange man eine medikamentöse Rachitisprophylaxe durchführen sollte.Obwohl man während der letzten Jahre,entgegen den früheren Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie von 1000-2000 I.E. Vitamin D/d,eindeutig dazu tendiert,täglich nicht mehr als 400-500 I.E. Vitamin D/d zu verabreichen (26),bestehen auch heute noch Schwankungen der Dosierungsempfehlungen zwischen 400-500 I.E. Vitamin D/d einerseits (8,13,25,39,41) und 1000 I.E. andererseits (19,45,69,76).Auch bestehen Unterschiede bezüglich der Zeitdauer der empfohlenen medikamentösen Vitamin-D-Zufuhr.Während einige Autoren eine medikamentöse Vitamin-D-Gabe bis zum Ende des 1.Lebensjahres für ausreichend halten (8,19,69),erachten andere darüber hinaus die zusätzliche Verabfolgung von 500 I.E. Vitamin D/d in den Wintermonaten des 2.Lebensjahres für sinnvoll (23,45,50).
Arzneimittel,die Vitamin D in einer maximalen Dosierung von nicht mehr als 400 I.E./Tablette enthalten,sind in

der Bundesrepublik frei verkäuflich (Drogerien,Lebensmittelhandel).Die von der pharmazeutischen Industrie in den Handel gebrachten Vitamin-D-haltigen Arzneimittel (Monopräparate) enthalten ausschließlich Minimaldosen von 500 I.E./Tablette und sind damit apothekenpflichtig.Aus diesem Grund kann der empfohlenen medikamentösen Vitamin-D-Zufuhr von 400 I.E./d in der Bundesrepublik Deutschland nur durch die Gabe von 500 I.E./Tablette nachgekommen werden,wenn das sogenannte "Apothekenmonopol" unangetastet bleiben soll (26).
Während man in den USA und in der Bundesrepublik die kontinuierliche medikamentöse Rachitisprophylaxe praktiziert, befürwortet die DDR nach wie vor die "Stoßprophylaxe" und zwar nach folgendem Schema:
6 Vitamin-D-Stöße zu je 15 mg = 600 000 I.E. für Reifgeborene im 1.,4.,7.,11.,15. und 20.Lebensmonat,7 Vitamin-D-Stöße zu je 15 mg werden Frühgeborenen in der 2.Lebenswoche,im 3.,6.,9.,12.,15.und 20.Lebensmonat verabreicht.
Bei sehr zuverlässigen Müttern und auch in Krankenhäusern verläßt man gelegentlich dieses Schema und dosiert bei Reifgeborenen mit 400 I.E. Vitamin D/d ab der 2.Lebenswoche und bei Frühgeborenen mit 400-800 I.E./d ab der 1.Lebenswoche (68).

4.7.3 Dosierungsempfehlungen,die sich aus den Ergebnissen der Studie ableiten lassen

Der geschätzte Vitamin-D-Bedarf pro Tag liegt zwischen 100-200 I.E. (36).Trotzdem liegen die bisherigen Dosierungsempfehlungen für eine allgemeine medikamentöse Rachitisprophylaxe deutlich höher,weil man einerseits individuelle Unterschiede des Vitamin-D-Bedarfs ausgleichen und andererseits der Vergeßlichkeit mancher Eltern bezüglich der Tablettenverabreichung vorbeugen will.79.9% aller befragten Eltern gaben jedoch in einer neueren Studie (Hövels,Püllen,

Thorbeck,Frankfurt/M 1983) zu Protokoll,daß sie ihren Kindern täglich Vitamin D zuführen,d.h. man sollte den Faktor "Vergeßlichkeit" nicht überbewerten.
In einem Vergleich der bisherigen Dosierungsempfehlungen mit der von uns beobachteten Praxis zeigt sich,daß die Empfehlungen bezüglich der Höhe der täglich empfohlenen medikamentösen Vitamin-D-Zufuhr überschritten,die empfohlene Applikationsdauer hingegen unterschritten wird.So erhalten insgesamt 93.3% aller Kinder der Studie im 1.Lebensjahr eine medikamentöse Vitamin-D-Gabe.35.7% von ihnen werden mit 1000 I.E./d versorgt,32.1% mit 500-1000 I.E./d und 25.6% mit 500 I.E./d. 6.7% aller Kinder bekommen im 1.Lebensjahr keine medikamentöse Vitamin-D-Zufuhr.Im 3.Lebenshalbjahr reduziert sich die Zahl der Kinder,die noch Vitamin D einnehmen auf ungefähr die Hälfte und im 4.Lebenshalbjahr auf rund ein Drittel des Kollektivs.
Der von uns erstellte Normbereich reicht von größer,gleich 60 nmol/l bis kleiner,gleich 430 nmol/l 25-HCC.10 Kinder hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung einen 25-HCC-Serumspiegel von über 430 nmol/l.Kinder,die im 1.Lebensjahr auf 500 I.E. Vitamin D/d eingestellt waren,wiesen zum Untersuchungszeitpunkt,d.h. im 2.Lebensjahr im Normbereich liegende 25-HCC-Serumkonzentrationen auf.Kinder,die im 2.Lebensjahr keine medikamentöse Vitamin-D-Zufuhr erhielten, zeigten der UV-Strahlung parallel verlaufende Schwankungen des 25-HCC-Serumspiegels im Normbereich.Aber auch die Kinder,die vollkommen auf eine medikamentöse Vitamin-D-Zufuhr verzichten mußten,lagen - bis auf einige Ausnahmen, bei denen niedrige 25-HCC-Serumkonzentrationen gemessen wurden - mit ihren 25-HCC-Serumspiegeln im Normbereich.
Dabei ist allerdings zu berücksichtigen,daß hinsichtlich der Vitamin-D-Zufuhr mit der Nahrung,beispielsweise in Form vitaminisierter Fertigmilchen in der Studie keine Angaben erhoben wurden.Letztlich können aus unseren Ergebnissen folgende Schlüsse für die kontinuierliche medikamentöse

Rachitisprophylaxe gezogen werden :
1.Liegen der Studie vergleichbare Bedingungen vor,so genügen im 1.Lebensjahr 500 I.E. Vitamin D täglich,um Kinder bis zum Ende des 2.Lebensjahres wirksam vor einer Rachitis zu schützen,wobei der Sicherheitsbereich ausreichend ist.
2.Eine tägliche Gabe von 1000 I.E. Vitamin D ist unnötig, dies gilt auch für ehemalige "Frühgeborene" und ausländische Kinder.
3.Anstatt einer medikamentösen Vitamin-D-Gabe oder additiv zu dieser erhalten Kinder Vitamin D mit der Nahrung und durch die Haut,in der UV-Licht die Vitamin-D-Synthese induziert.
4.Das Risiko ohne medikamentöse Rachitisprophylaxe an einem Vitamin-D-Magel zu erkranken,ist bei den augenblicklichen Bedingungen der Säuglings-und Kleinkindesernährung in der Bundesrepublik Deutschland minimal,trotzdem aber nicht vollständig zu vernachlässigen.
5.Die Vitaminisierung industriell hergestellter Fertigmilchen mit maximal 400 I.E. Vitamin D/Liter Milch ist weiterhin wünschenswert,damit auch Kindern,die keine medikamentöse Vitamin-D-Gaben erhalten,eine ausreichende Vitamin-D-Zufuhr garantiert wird.
6.Kinder,die im 2.Lebensjahr selten oder nie der UV-Strahlung ausgesetzt sind,sollen auch im 2.Lebensjahr 400-500 I.E. Vitamin D/d erhalten.

5 Zusammenfassung

1. Aus England und Österreich wurde über ein vermehrtes Auftreten von Rachitis bei Kindern aus bestimmten sozialen und ethnischen Gruppen berichtet. Dies war der Anlaß eine repräsentative Studie, die die Frage der Häufigkeit von Vitamin-D-Mangel bei zweijährigen Frankfurter Kleinkindern klären sollte, durchzuführen.

2. Aus einem Kollektiv von circa 4500 zweijährigen Frankfurter Kleinkindern ermittelten wir mittels Zufallszahlen eine Stichprobe von 1955 Kindern aus den Jahrgängen 1978/1979. Aus dieser Gruppe rekrutierten sich 421 Kinder im Alter zwischen $1^{11}/12$ - $2^{4}/12$ Jahren, die tatsächlich zur Untersuchung erschienen. Mittels der Parameter - Geschlecht, Region, soziale Klasse, "Frühgeborene", Nationalität - wurde die Repräsentativität des Rücklaufs geprüft und gesichert.

3. Folgende Labordaten wurden aus einer einmaligen Blutentnahme erhoben : Hämoglobinkonzentration, Erythrozyten- und Leukozytenzahl, Kreatinin-, Harnsäure- und Harnstoffkonzentration, Aktivität von SGOT und SGPT, Bilirubinkonzentration, alkalische Phosphataseaktivität, Kalzium-, anorganischer Phosphatwert, Konzentration von Parathormon und der 25-HCC-Serumspiegel.

4. Für den 25-HCC-Serumspiegel erstellten wir einen 95%-Normbereich dieser reicht von größer, gleich 60 nmol/l 25-HCC bis kleiner, gleich 430 nmol/l 25-HCC. Der weitaus größte Teil, der von uns untersuchten Kinder lag mit seiner 25-HCC-Serumkonzentration in diesem Normbereich. Unter den 421 untersuchten Kindern beobachteten wir nur einen Fall von subklinischer Rachitis - einen zweijährigen mit Phenobarbital antikonvulsiv eingestellten Jungen, der lediglich im 1. Lebensjahr 500 I.E. Vitamin D/d erhalten hatte.

5. Der Median der 25-HCC-Serumkonzentrationen lag bei Kindern, die Vitamin D 18 bzw. 24 Monate einnahmen höher als bei Kindern, die nur 12 Monate mit Vitamin D versorgt wurden.
6. Ob die täglich verabreichte Vitamin-D-Dosis 500 oder 1000 I.E. betrug, war für die Höhe des 25-HCC-Serumspiegels nicht entscheidend.
7. Die in der Bundesrepublik Deutschland lebenden ausländischen Eltern geben ihren Kindern nicht so lange Vitamin D wie deutsche Eltern. So erhalten im 3. und 4. Lebenshalbjahr noch doppelt so viele deutsche Kinder Vitamin D wie türkische. Deshalb haben deutsche Kinder durchschnittlich den höchsten 25-HCC-Serumspiegel, gefolgt von den jugoslawischen Kindern mit dem zweithöchsten. Die türkischen Kinder stehen an dritter Stelle.
8. Kinder, die im 2. Lebensjahr keine medikamentöse Vitamin-D-Zufuhr erhielten, zeigten der UV-Strahlung parallel verlaufende jahreszeitliche Schwankungen des 25-HCC-Serumspiegels. Hingegegen war die 25-HCC-Serumkonzentration von Kindern, die auch im 2. Lebensjahr kontinuierlich Vitamin D einnahmen unabhängig von der Sonnenscheindauer.
9. Ehemalige "Frühgeborene" von Eltern der "oberen" sozialen Klasse weisen einen höheren 25-HCC-Serumspiegel als "Frühgeborene" der "unteren" sozialen Klasse auf. Diese Differenz besteht bei Reifgeborenen nicht.
10. Die Ergebnisse der Studie führen zu folgender Dosierungsempfehlung für eine kontinuierliche medikamentöse Rachitisprophylaxe : 400-500 I.E. Vitamin D täglich ab der 1. Lebenswoche über 12 Monate.
Diese Empfehlung überschreitet den geschätzten Bedarf von 100-200 I.E./d deutlich und bietet somit bei ausreichender Aufnahme von Vitamin D mit der Nahrung und genügender UV-induzierter Vitamin-D-Synthese in der Haut einen breiten Sicherheitsbereich.

6 Literaturverzeichnis

1 Abt,K.
On the identifikation of the significant independent variables in linear models
Metrica Vol.12,Fasc.1,Physica-Verlag,Wien-Würzburg (19

2 Abt,K.,Ackermann,H.
Univariate und multivariate Normbereiche in der Medizi
Med.Welt 13:409-413 (1981)

3 Adams,J.S.,Clemens,T.L.
Vitamin D synthesis and metabolism after ultraviolett irradiation of normal and Vitamin-D-deficient subjects
The New Journal of Medicine 25:722-724 (1982)

4 Addison,G.M.
Discriminant function for differential diagnosis of hypercalcämie
The Lancet 12:85 (1980)

5 Arnaud;S.,Stickler,G.B.
Serum-25-HCC in infantile rickets
Pediatrics 57/2:221-225 (1976)

6 Barness,L.A.
Nutrition and nutritional disorders
Nelson:Textbook of Pediatrics 11:234

7 Beale,M.,Chan,J.C.M.,Oldham,S.B.,DeLuca,H.F.
Vitamin D : The discovery of its metabolites and their therapeutic applications
Pediatrics 57/5:729-741 (1976)

8 Bickel,H.,Bremer,H.J.,Struwe,E.
Störungen des Stoffwechels
Keller/Wiskott:Lehrbuch der Kinderheilkunde 4:14.76 (19
Georg Thieme Verlag

9 Birbeck,J.A.,Scott,H.F.
25-HCC-serum levels in breast-fed infants
Arch.of disease in childhood 55:691-695 (1980)

10 Bosley,A.R.J.
Aetiological factors in rickets of prematury
Arch.of disease in childhood 55:683-686 (1980)

11 Brooks,M.H.,Stern,P.H.,Bell,N.H.
Vitamin-D-dependent rickets type 2
The new England Journal of Medicine 4:810 (1980)

12 Bundscherer,F.
Die supravalvulären Aortenstenosen
Dissertation Erlangen (1979)

13 Burmeister,W.
Vitamin D
Pädiatrie in Praxis und Klinik 1:4.31-4.32 (1978)
Gustav Fischer Verlag Georg Thieme Verlag

14 Chan,G.M.,Buchino,J.J.,Tsang,R.
Letter to Editor : Vitamin D toxicity and infantile hypercalcämie syndrome
Pediatrics 13:1382 (1979)

15 Cifuentes,R.F.
Vitamin D deficiency in a calcium supplemented very low-birth-weight infant
Pediatrics 96:252-255 (1980)

16 Coburn,J.W.,Hartenbower,D.L.,Norman,A.W.
Metabolism and action of the hormone Vitamin D
The Western Journal of Medicine 7:22-44 (1974)

17 DeLuca,H.F.
Vitamin-D-resistent rickets : End-organ unresponsiveness to 1.25-HCC
Pediatrics 96/4:701-703 (1980)

18 Devgun,M.S.,Paterson,C.R.
Vitamin D nutrition in relation to season and occupation
American Journal of Clinical Nutrition 34:1501-1504 (1981)

19 Droese,W.,Stolley,H.
Ernährung des Klein-,Schulkindes und des Jugendlichen
Handbuch der Kinderheilkunde 4:569 (1965)
Springer-Verlag

20 Dunnighan,M.C.,Robertson,I.
Residence in Britain as a risk factor for asian rickets and osteomalacia
The Lancet 5:770 (1980)

21 Dunnighan;M.C.
Policy for prevention of asian rickets in Britain
Brit.Med.Journal 282:357-360 (1981)

22 Ellis,G.
Serum concentrations of 25-HCC in Europeans and Asians after oral Vitamin D
Brit.Med.Journal 18:685-686 (1978)

23 Fanconi,A.
Störungen des Calcium-und Phoshat-Stoffwechsels
G.-A. von Harnack:Therapie der Krankheiten des Kindesalters 103-104 (1980)
Springer-Verlag

24 Gladel,W.
Zur Prophylaxe der Vitamin-D-Mangelrachitis
Ärztl.Monatsschrift 7:169-173 (1966)

25 Gladel,W.
Überlegungen zur Rachitisprophylaxe
Fortschritte Med. 88:1147-1150 (1970)

26 Gladel,W.
Rachitisprophylaxe - Theorie und Praxis
Der Kinderarzt 10:1427-1431 (1983)

27 Goel,K.M.,Campbell,S.
Reduced prevalence of rickets in asian children in Glasgow
The Lancet 22:405-406 (1981)

28 Hartenstein,H.-J.
Rachitis durch Überernährung und ihre Vermeidung

Dtsch.Ärzteblatt 40:2123-2124 (1965)

29 Hellbrügge,Th.
Die Rachitisprophylaxe durch Vigantolverabreichung in der Neugeborenenperiode und durch Vitamin-D-Zusatz in der Säuglingsnahrung
Münch.med.Wschr. 49 (1953)

30 Hellbrügge,Th.,Hatz,R.
Rachitisprophylaxe und Rachitismorbidität
Zeitschrift für Kinderheilkunde 72:577-596 (1953)

31 Heubi,J.E.,DeLuca,H.F.
1.25-HCC in childhood hepatic osteodystrophy
Pediatrics 94:977-982 (1979)

32 Hilber,H.
Schwangeren-Ernährung und Gesundheitszustand der Säuglinge
Münch.med.Wschr. 36:1027-1031 (1954)

33 Hillman,L.S.,Haddad,J.G.
Perinatal Vitamin D metabolism
Pediatrics 86:928-935 (1975)

34 Hillmann,L.S.,Haddad,J.G.
Serum 25-HCC Vitamin D concentrations in sudden infant death syndrome
Pediatrics 65:1137-1139 (1980)

35 Hövels,O.
Die Vitamin-D-Mangelrachitis
Internist 3:282 (1962)

36 Hövels,O.,Bergmann,K.,Bergmann,R.
Vitamin-D-Stoffwechsel,Rachitisprophylaxe und Fluoridsupplementierung
Dtsch.Ärzteblatt 75/27:1605-1608 (1978)

37 Hövels,O.
Klinisches Bild und Pathogenese der Rachitis
Klin.Pädiatrie 194 (1982) F.Enke Verlag

38 Hövels,O.,Makosch,G.,Bergmann,K.E.,Abt,K.,Sies,S.,
Ackermann,H.,Jung,G.,Limbach,H.-J.,Magnet,W.

Repräsentative Untersuchungen zur Vitamin-D-Versorgung bei zweijährigen Kleinkindern in Frankfurt/Main
Monatsschrift Kinderheilkunde 131:23-27 (1983)

39 Hövels,O.
Ernährung bzw. Vitaminprophylaxe schwangerer Frauen und stillender Mütter
Pädiat.Praxis 27:489 (1983)

40 Krempien,B.,Klimpel,F.
Action of 1.25-HCC on cartilage mineralisation and on endosteal lining cells of bone
Virchows Archiv Path.Anat.and Histol.388:335-347 (1980)

41 Kübler,W.
Vitamin D
Ernährungsumschau 24:195 (1977)

42 Kulkarni,P.B.,Hall,R.T.,Rhodes,P.G.,Sheehan,M.B.
Rickets in very-low-birth-weight infants
Pediatrics 96/2:249-252 (1980)

43 Kumar,R.,Cohen,W.R.
Vitamin D and calcium hormones in pregnancy
The new England Journal of Medicine 302/20:1143-1144 (1980)

44 Lakdawala,D.R.
Vitamin D in human milk
The Lancet 22:167-168 (1977)

45 Linneweh,F.
Vitamin-Mangelkrankheiten
Feer,E.,Joppich,G.:Lehrbuch der Kinderheilkunde 24:355 (1980) Gustav Fischer Verlag

46 Lovinger,R.
Rickets
Pediatrics 66/3:359-364 (1980)

47 Makosch,G.,Ackermann,H.,Hövels,O.
Bivariater Normbereich für Körpergewicht und

Körperlänge unter diagnostischen Gesichtspunkten
Monatsschrift Kinderheilkunde 130:276-279 (1980)

48 Manolages,S.C.,Deftos,L.J.
Cytoreceptor assay for 1.25-HCC : A novel radiometric method based on binding of the hormone to intracellular receptors in vitro
The Lancet 23:401-402 (1980)

49 Mason,R.,Lissner,D.,Grundstein,H.S.,Posen,S.
A simplified assay for dihydroxylated Vitamin D metabolites in human serum : Application to Hypovitaminosis D
Clin.Chemie 26/3:444-450 (1980)

50 Müller,H.
Mangelkrankheiten
Lust/Pfaundler : Pädiatrische Diagnostik und Therapie 26:156 (1982)
Urban und Schwarzenberg

51 Munro,H.N.,Harper,A.E.,Kamin,H.
Allowances for Vitamin D
Recommended Dietary Allowances 9:61 (1980)
National Academy of Sciences

52 O'Connor,P.
Vitamin D deficiency rickets in two breast-fed infants who were not receiving Vitamin D supplementation
Pediatrics 16/4:361-363 (1977)

53 Offermann,G.,Delling,G.
Idiopathische,hyperphosphatämische Osteomalazie
Dtsch.med.Wschr.101:1684-1689 (1976)

54 O'Hara-May,J.,Widdowson,E.M.
Diets and living condition of asian boys in Coventry with and without signs of rickets
Brit.Journal Nutrition 36:23-36 (1976)

55 Oppolzer,A.,Swoboda,W.
Mangelrachitis heute

Öst.Ärztetag 35/8:1-5 (1980)

56 Palitzsch,D.
Rachitisprophylaxe
Münch.med.Wochenschrift 113:1516 (1971)

57 Pettifor,J.M.,Wang,J.,Moodley,G.,Couper-Smith,J.
Rickets in children of rural origin in South Africa:
Is low dietary calcium a factor ?
Pediatrics 92/2:320-324 (1978)

58 Pettifor,J.M.,Isdale,J.M.,Sahakian,J.,Hansen,J.D.L.
Diagnosis of subclinical rickets
Arch.of disease in childhood 55:155-157 (1980)

59 Pitkin,R.M.
Fetal calcitropic hormones and neonatal calcium
homeostasis
Pediatrics 66/1:77-82 (1980)

60 Raghuramulu,N.,Reddy,V.
Serum-25-HCC-levels in malnourished children
with rickets
Arch.of disease in childhood 55:285-287 (1980)

61 Rudolf,M.,Arulanantham,K.
Unsuspected nutritional rickets
Pediatrics 66/1:72-76 (1980)

62 Sachs,L.
Angewandte Statistik 5:49-78 (1978)
Springer Verlag

63 Sang,W.K.
Pathogenesis of rickets in chronic hepatobiliary
disease in children
Pediatrics 94/6:977-982 (1979)

64 Schaffer,A.,Avery,M.E.
Diseases of the Newborn 3:714(1971)
W.B.Saunders Company

65 Scheer,K.
Neun Jahre Milchbestrahlung zur Rachitisprophylaxe
in Frankfurt(Main)
Med.Klinik 18:574-577 (1949)

66 Scheer,K.
Über die Bestimmung der Wirksamkeit von Rachitismitteln
Med.Klinik 6:184-186 (1952)

67 Schmidt-Gayk,H.,Tschöpke,W.,Ritz,E.,Eberhard,K.,
Schellenberg,B.
Calcium-Stoffwechsel,Calziumsteine und Ernährung
Aktuelle Ernährungsmedizin 2/3:85-92 (1977)

68 Schneeweiß,B.
Vitamine
Joseph Dieckhoff : Lehrbuch der Pädiatrie 1:426 (1974)
Thieme-Verlag Leipzig

69 Simon,C.
Ernährungsstörungen
Klinische Pädiatrie 3:37 (1980)
F.K.Schattauer Verlag

70 Singleton,N.,Tucker,S.M.
Vitamin D status of asian infants
Brit.Med.Journal 11:607-610 (1978)

71 Solomon,L.R.,Mallick,N.P.
Renal function and 1-alpha-HCC-therapy
The Lancet 2:261-262 (1980)

72 Staerns,G.
Early studies of Vitamin D requirement during growth
Pediatrics 58/11:2027-2034 (1968)

73 Stamp,T.C.B.
Factors in human Vitamin D nutrition and in the production and cure of classical rickets
Proc.Nutr.Soc.34:119-130 (1975)

74 Stamp,T.C.B.
Sources of Vitamin D nutrition
The Lancet 9:316(1980)

75 Strecker,H.,Hachmann,H.,Seidel,L.
Der Radioimmunassay (RIA),eine hochspezifische, extrem empfindliche quantitative Analysemethode

76 Teller,M.
Vitamin-D-Stoffwechsel
Der Kinderarzt 7:241 (1976)

77 Weismann,Y.,Reiter,E.,Root,A.
Measurement of 24.25-HCC in sera of neonates and children
Pediatrics 91/6:904-908 (1977)

78 Wolf,H.,Kerstan,B.
Gegenwärtiger Stand der Rachitisprophylaxe in der BRD - Ergebnisse einer Umfrage
Monatsschrift Kinderheilkunde 121:360-361 (1973)

79 Wolf,H.,Del Solar,E.,Kerstan,B.,Kerstan,J.
Rachitisprophylaxe
Hundt-Verlag 1974

80 Wolf,H.,Kerstan,B.,Kerstan,J.
Der Bedarf an Vitamin D und an 25-HCC bei frühgeborenen Kindern während der ersten Lebenszeit
Klin.Pädiatrie 187:331-341 (1975) F.Enke Verlag

81 Wolf,H.,Offermann,G.
Was wissen wir über Absorption und Umsetzung von Vitamin D_3 bei Frühgeborenen ?
Arch.of disease in childhood 54:980 (1979)

7 Anlagen

Anlage 1

Frankfurt am Main,den

Sehr geehrte Eltern!

Im jüngsten Lebensalter kommen Gesundheitsprobleme vor,die man einem Kind nicht ansieht und die doch für das spätere Leben von Bedeutung sein können.Dazu gehören Vitamin-D-Mangel,Blutarmut und Störungen des Fettstoffwechsels.
Durch eine Blutuntersuchung und die Röntgenaufnahme einer Hand kann man solche Probleme rechtzeitig erkennen und behandeln.

In Zusammenarbeit mit dem Frankfurter Gesundheitsamt,dem Sozialamt und dem Verein zur Förderung der Jugendgesundheitspflege e.V. können wir Ihrem Kind diese Untersuchungen heute kostenlos anbieten,falls Sie Ihr Einverständnis dazu geben.
Über die Ergebnisse würden wir Sie unterrichten(siehe Formblatt).

Wegen der Blutentnahme und Röntgenaufnahme ist es erforderlich, daß Sie mit Ihrem Kind zu einem verabredeten Termin in die Universitäts-Kinderklinik Haus 18, Stat. 18-2 kommen.

Die dabei entstehenden Reisekosten würden Ihnen pauschal mit 20,- DM vergütet.

Mit der vorgeschlagenen Blut*- und Röntgenuntersuchung* bin ich einverstanden.

Frankfurt am Main,den.....

.....
Unterschrift eines Elternteils

Name des Kindes.....

Geburtsdatum .....

Adresse .....

.....

Telefon

Gewünschter Termin für Blut- und Röntgenuntersuchung
(bitte ankreuzen)

....

....

* nichtzutreffendes streichen

Sollten im Zusammenhang mit dieser Untersuchung Fragen entstehen,so erhalten Sie die gewünschten Informationen unter der Telefonnummer : 6301/6692.

Mit freundlichem Gruß

KLINIKUM DER JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT

Zentrum der Kinderheilkunde

Abteilung für Allgemeine Pädiatrie I
Abteilung für Allgemeine Pädiatrie II
Abteilung für Pädiatrische Hämatologie u. Onkologie
Abteilung für Pädiatrische Kardiologie
Abteilung für Metabolische Störungen
Abteilung für Neonatologie
Abteilung für Pädiatrische Neurologie

Poliklinik
Station

6000 Frankfurt am Main 70, den

Ihr Zeichen | Ihre Nachricht | Mein Zeichen | Theodor-Stern-Kai 7 | Telefon Sammel-Nr. [illegible]
Telefon-Durchwahl [illegible]

Sehr geehrte Eltern,

im folgenden teilen wir Ihnen die Untersuchungsergebnisse Ihres Kindes mit:

1.	Blutbild	
1.1	Hämoglobin	g/dl
1.2	Erythrocyten	Mio./mm^3
1.3	Leukocyten	mm^3
2.1	Calcium	mval/l
2.2	Phosphor	mg/dl
2.3	Alkalische Phosphatase	U/l
2.4	Parathormon	p mol/l
2.5	25 - HCC	n mol/l
3.1	Cholesterin ges.	mg/dl
3.2	HDL - Chol.	mg/dl
3.3	LDL - Chol.	mg/dl
3.4	Triglyceride	mg/dl

Die Ergebnisse sind .....

.....

.....

.....

Bitte legen Sie diesen Bogen dem Hausarzt Ihres Kindes vor.

Mit freundlichem Gruß

Anlage 2

Frankfurt am Main, den

Sehr geehrte Eltern,

im jüngsten Lebensalter kommen Gesundheitsprobleme vor, die man einem Kind nicht ansieht und die doch für das spätere Leben von Bedeutung sein können.
Dazu gehören Vitamin-D-Mangel, Blutarmut, Nierenerkrankungen und Leberfunktionsstörungen.
Durch eine Blutuntersuchung kann man solche Probleme rechtzeitig erkennen und behandeln.

In Zusammenarbeit mit dem Frankfurter Gesundheitamt, dem Sozialamt und dem Verein zur Förderung der Jugendgesundheitspflege e.V. führen wir augenblicklich eine Studie über das Vorkommen dieses Problems bei Frankfurter Kleinkindern durch und können Ihnen deshalb diese Untersuchung heute kostenlos anbieten, wenn Sie Ihr Einverständnis dazu geben.
Über die Ergebnisse würden wir Sie und damit den behandelnden Arzt Ihres Kindes unterrichten (siehe Formblatt).

Wegen der Blutentnahme ist es erforderlich, daß Sie mit Ihrem(n) Kind(ern) zu einem verabredeten Termin in die Universitäts-Kinderklinik Haus 18 A, Stat. 18-2 kommen.

Dabei entstehende Reisekosten würden Ihnen pauschal mit DM 20,- vergütet.

Mit der vorgeschlagenen Blutuntersuchung bin ich einverstanden.

Frankfurt am Main, den .....

.....
Unterschrift eines Elternteils

KLINIKUM DER JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT

Zentrum der Kinderheilkunde

Der Geschäftsführende Direktor

Abteilung für Allgemeine Pädiatrie I
Abteilung für Allgemeine Pädiatrie II
Abteilung für Pädiatrische Hämatologie u. Onkologie
Abteilung für Pädiatrische Kardiologie
Abteilung für Metabolische Störungen
Abteilung für Neonatologie
Abteilung für Pädiatrische Neurologie

Poliklinik
Station 18-2

6000 Frankfurt am Main 70, den
Theodor Stern-Kai 7 Telefon Sammel-Nr. (0611) 6301-
Telefon-Durchwahl-Nr. 6897

Ihre Zeichen Ihre Nachricht Meine Zeichen, Betr.:

Sehr geehrte Eltern,

im folgenden teilen wir Ihnen die Untersuchungsergebnisse Ihres Kindes mit:

1. Blutbild
1.1 Hämoglobin ..... g/dl
1.2 Erythrocyten ..... Mio./mm^3
1.3 Leukocyten ..... mm^3

2.1 Calcium ..... mval/l
2.2 Phosphor ..... mg/dl
2.3 Alkalische Phosphatase ..... U/l
2.4 Parathormon ..... p mol/l
2.5 25 - HCC ..... n mol/l

3.1 Kreatinin ..... mg/dl
3.2 Harnsäure ..... mg/dl
3.3 Harnstoff ..... mg/dl

4.1 SGOT ..... U/l
4.2 SGPT ..... U/l
4.3 Bilirubin ges. ..... mg/dl
4.4 Bilirubin direkt ..... mg/dl
4.5 Bilirubin indirekt ..... mg/dl

Befund: .....
.....
.....
.....

Bitte legen Sie diesen Bogen dem Hausarzt Ihres Kindes vor.

Mit freundlichen Grüßen

Kein Krankenschein erforderlich !

Name des Kindes .....

Geburtsdatum .....

Adresse .....

Telefon .....

Vorgesehener Termin am .....

Sollte an diesem Tag ein Besuch nicht möglich sein, so sind wir gern bereit nach telefonischer Rücksprache, einen neuen Zeitpunkt zu verabreden. Wir bitten dann um Benachrichtigung.

Sollten im Zusammenhang mit dieser Untersuchung Fragen enstehen, so erhalten Sie die gewünschten Informationen unter der Telefon-Nr.: 6301/6897

Wir bitten das ausgefüllte Informationsblatt bei Ihrem Besuch mitzubringen.

Mit freundlichen Grüßen

Priv.-Doz. Dr. med. K.E. Bergmann

Oberarzt

Leiter der Sektion Ernährungsphysiologie

Z Ki

Theodor Stern Kai 7 , 6 Ffm., Tel.: 6301/6897

Anlage 3

RÜCKLAUF

Wochen	n	Verzogene	Gekommene	Gek.d.Erreichten	Term./W	Monat
1	45	12=27%	8=18%	8=24%	3	Apr.80
2	52	10=19%	11=21%	11=26%	3	Mai 80
3	74	19=26%	21=28%	21=38%	3	Mai 80
4	51	18=35%	12=24%	12=36%	2	Mai 80
5	48	21=44%	9=19%	9=33%	2	Jun.80
6	48	15=31%	10=21%	10=30%	2	Jun.80
7	48	10=21%	10=21%	10=26%	2	Jun.80
8	48	9=19%	11=23%	11=28%	2	Jun.80
9	48	8=17%	17=35%	17=43%	2	Jul.80
10	48	16=33%	10=21%	10=31%	2	Jul.80
11	48	10=21%	15=31%	15=39%	2	Jul.80
12	47	12=26%	9=19%	9=26%	1	Sep.80
13	46	15=33%	8=17%	8=26%	1	Sep.80
14	49	13=27%	9=18%	9=25%	1	Sep.80
15	48	13=27%	6=13%	6=17%	1	Sep.80
16	48	12=25%	13=27%	13=36%	1	Sep.80
17	48	12=25%	8=17%	8=22%	1	Okt.80
18	48	15=31%	12=25%	12=36%	1	Okt.80
19	48	16=33%	9=19%	9=28%	1	Okt.80
20	48	10=21%	13=27%	13=34%	1	Okt.80
21	48	13=27%	7=15%	7=20%	1	Nov.80
22	47	6=13%	13=28%	13=32%	1	Nov.80
23	48	11=23%	8=17%	8=20%	1	Nov.80
24	48	8=17%	13=27%	13=33%	1	Nov.80
25	60	10=17%	8=13%	8=16%	1	Dez.80
26	60	11=18%	15=25%	15=31%	1	Dez.80
27	60	10=17%	12=20%	12=24%	1	Dez.80
28	74	12=16%	19=26%	19=31%	1	Feb.81
29	74	18=24%	23=31%	23=41%	1	Feb.81
30	74	9=12%	16=22%	16=25%	1	Feb.81
31	74	17=23%	27=36%	26=47%	1	Feb.81
32	74	20=27%	10=14%	10=19%	1	Mär.81
33	74	21=28%	11=15%	11=21%	1	Mär.81
34	74	19=26%	15=20%	15=27%	1	Mär.81
35	74	17=23%	18=24%	18=32%	1	Mär.81
	1951	468=24%	436=22.35%	436=29.4%		

Es waren 1955 Kinder mittels Randomzahlen ausgewählt worden.
Davon wurden 4 aus folgenden Gründen nicht angeschrieben:

1 Kind wegen Adoption
2 Kinder wegen unbekanntem Wohnsitz der Mutter
1 Kind wegen einem extrem niedrigen Geburtsgewicht (ca. 500 g)

Anlage 4

Verteilung der Nationalitäten		$n_{ges.}$ = 1955
1	deutsch	1179
2	türkisch	224
3	jugoslawisch	187
4	italienisch	123
5	griechisch	64
6	marokkanisch	56
7	spanisch	44
8	amerikanisch (USA)	29
9	österreichisch	24
10	portugisisch	18
11	indisch	16
12	iranisch	14
13	französisch	12
14	tunesisch	12
15	englisch	8
16	jordanisch	8
17	koreanisch	8
18	ägyptisch	6
19	finnisch	6
20	israelisch	6
21	pakistanisch	6
22	polnisch	6
23	japanisch	5
24	tschechoslowakisch	5
25	algerisch	4
26	argentinisch	4
27	chilenisch	4
28	mauritisch	4
29	rumänisch	4
30	schweizerisch	4
31	syrisch	4
32	libanesisch	3
33	philippinisch	3
34	schwedisch	3
35	ungarisch	3
36	belgisch	2
37	brasilianisch	2
38	indonesisch	2
39	irisch	2
40	srilankisch	2
41	afghanisch	1
42	angolanisch	1
43	bolivianisch	1
44	dänisch	1
45	holländisch	1
46	irakisch	1
47	kanadisch	1
48	kolumbianisch	1
49	peruanisch	1
50	staatenlos	7
		2132

Zwei Nationalitäten innerhalb einer Familie waren in 177 Fällen vorhanden. Daraus resultiert die Zahl 2132.

Anlage 5

25-HCC-Konz.	Anzahl Kinder	25-HCC-Konz.	Anzahl Kinder	25-HCC-Konz.	Anzahl Kinder	25-HCC-Konz.	Anzahl Kinder
30	1	190	8	350	2	510	1
35	1	195	6	355	0	515 -	0
40	2	200	6	360	2	595	
45	1	205	3	365	0	600	1
50	2	210	12	370	1	05 -	0
55	3	215	4	375	1	655	
60	5	220	9	380	1	660	1
65	3	225	4	385	0		
70	7	230	7	390	1		
75	6	235	3	395	0		
80	8	240	11	400	1		
85	7	245	0	405	0		
90	9	250	8	410	0		
95	3	255	1	415	0		
100	5	260	13	420	1		
105	11	265	4	425	0		
110	12	270	8	430	1		
115	2	275	1	435	0		
120	12	280	17	440	1		
125	2	285	1	445	0		
130	15	290	10	450	0		
135	4	295	2	455	0		
140	7	300	7	460	1		
145	5	305	2	465	0		
150	5	310	10	470	1		
155	2	315	0	475	0		
160	17	320	9	480	1		
165	5	325	0	485	0		
170	16	330	2	490	1		
175	6	335	0	495	0		
180	16	340	2	500	2		
185	2	345	0	505	0		

Herrn Professor Dr.med.O.Hövels danke ich besonders für die Vergabe des Dissertationsthemas und seine kontinuierliche Bereitschaft,sich mit mir über inhaltliche Fragen der Arbeit auseinanderzusetzten.
Großen Dank schulde ich Herrn Dr.med.G.Makosch,der mir bei der Planung und Durchführung meiner Dissertation mit hilfreichen Ratschlägen und viel zeitlichem Engagement zur Seite stand.
Herrn Professor Dr.math.stat.K.Abt danke ich für die Planung der Studie durch die Abteilung für Biomathematik und die intensive Betreuung bei der Durchführung derselben.
Ebenfalls danke ich Herrn Dr.rer.nat.K.-H.Tews für seine Unterstützung bei der Planung der Studie und für die Durchführung aller anfallenden Programmierungsarbeiten.
Desweiteren gilt mein Dank Herrn Medizinaldirektor Dr.med. G.Jung,Leiter der Jugendgesundheitspflege Frankfurt/Main, der uns die Personaldaten der Kinder zur Verfügung stellte, Frau H.Gregor,die im Labor der Kinderklinik der Johann Wolfgang Goethe-Universität die Laborparameter bestimmte,Herrn Dr.med. H.J.Limbach,der uns im RIA-Labor Heidelberg die 25-HCC-Serumspiegel bestimmte,den Mitarbeitern des Hormonlabors des Zentrums der Inneren Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität ,die die Messung der Parathormonkonzentration durchführten,Frau Dr.med.Grubisik(Institut für Humangenetik), die den Brief an die Eltern ins Jugoslawische und Herrn Dr.med.Yilmaz,der den Brief ins Türkische übersetzte.
Danken möchte ich auch der Hessischen Vereinigung zur Förderung der Jugendgesundheitspflege e.V. und der Firma Albert-Roussel für die wirksame Unterstützung der Studie.

Lebenslauf

Sabine Palitzsch geb.Sies
Geboren am 11.05.1958 in Frankfurt am Main
Eltern : Dr.Walter Sies,Diplom-Volkswirt
Ruth Sies geb.Naumann,Hausfrau

Schulbildung

1965 - 1968	Ketteler-Francke-Schule Bad Homburg v.d.H.
1968 - 1977	Humboldt-Gymnasium Bad Homburg v.d.H.
20.06.1977	Reifeprüfung

Hochschulbildung

WS 1977/78	Beginn des Humanmedizinstudiums an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/M
28.08.1979	Ärztliche Vorprüfung
28.08.1980	1.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
August 1981- November 1983	Erstellung meiner Dissertation : "Repräsentative Untersuchung zur Vitamin-D-Versorgung zweijähriger Frankfurter Kleinkinder
Oktober 1980- Februar 1984	Hilfsassistentin im Praktikum der Biochemie für Mediziner im Gustav-Embden-Institut für Biologische Chemie Frankfurt/M
April 1982- Oktober 1983	Mitarbeit an dem im Enke-Verlag erschienenen "Lehrbuch der Kinderheilkunde" (Herausgeber: Prof.Dr.med.D.Palitzsch)
18.03.1983	2.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
18.04.1983- 18.03.1984	Praktisches Jahr am Städtischen Krankenhaus Frankfurt/Höchst und in der Abteilung für Radiologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität
05.04.1984	Schriftlicher Teil des 3.Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
24.05.1984	Mündlicher Teil des 3.Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
25.05.1984	Approbation als Ärztin

Sabine Palitzsch

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich,daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel :

Repräsentative Untersuchung zur Vitamin-D-Versorgung zweijähriger Kleinkinder in Frankfurt/Main

im Zentrum der Kinderheilkunde der Johann Wolfgang Goethe-Universität unter Leitung von : Prof.Dr.med.O.Hövels mit Unterstützung durch : Dr.med.G.Makosch,Prof.Dr.math.stat. K.Abt und Dr.rer.nat.K.-H.Tews ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in - und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht,noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in folgendem Publikationsorgan auszugsweise veröffentlicht : Monatsschrift Kinderheilkunde 131:23-27 (1983).

Frankfurt am Main 8.Mai 1984

Sabine Palitzsch

Sabine Palitzsch geb. Sies